

Vergleichende experimentelle Untersuchung
des Einsatzes von
Kollagenfaszien und Fibrinkleber
zur Unterstützung der Wundheilung
bei großflächigen Hautdefekten

- Am Beispiel der Haustaube (*Columba livia*, Gmel., 1789) -

Horst Hufnagel

Disbui. München

1989



Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Josef Kösters

Vergleichende experimentelle Untersuchung des Einsatzes von
Kollagenfaszien und Fibrinkleber zur Unterstützung der Wund-
heilung bei großflächigen Hautdefekten.

- Am Beispiel der Haustaube (*Columba livia*, Gmel., 1789) -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Horst Hufnagel
aus
Schwabach

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse
Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Kösters
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. H.G. Buschmann

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

INHALTSVERZEICHNIS

I

1	Einleitung	1
2	Literatur	
2.1	Wundheilung	
2.1.1	Grundlagen der Wundheilung	3
2.1.2	Wundheilung der Vogelhaut	5
2.2	Kollagen	
2.2.1	Eigenschaften	6
2.2.2	Herstellung	8
2.2.3	Verwendungsmöglichkeiten	8
2.3	Fibrin	
2.3.1	Fibrin und Blutgerinnung beim Säuger	9
2.3.2	Fibrin und Blutgerinnung bei Aves	13
2.4	Fibrinkleber	
2.4.1	Geschichte	15
2.4.2	Eigenschaften	16
2.4.3	Komponenten	17
2.4.4	Verwendungsmöglichkeiten	17
2.5	Kombination Fibrinkleber-Kollagen	18
3	Eigene Untersuchungen	
3.1	Material	
3.1.1	Versuchstiere	20
3.1.2	Kollagenfaszie	21

3.1.3 Fibrinkleber	21
3.1.3.1 Herstellung der Thrombokinas	21
3.1.3.2 Fibrinogenangereichertes Plasma	23
3.2 Methoden	
3.2.1 Wundsetzung	24
3.2.2 Wundversorgung	25
3.2.2.1 Versorgung mit angefeuchteter Kollagenfaszie	25
3.2.2.2 Versorgung mit Fibrinkleber	26
3.2.2.3 Versorgung mit aufgeklebter Kollagenfaszie	27
3.2.2.4 Keinerlei Wundversorgung	27
3.2.3 Schutz der Wunden in der Aufwachphase	27
3.2.4 Auswertung	
3.2.4.1 Makromorphologische Begutachtung und Wundflächenmessung	28
3.2.4.2 Mikromorphologische Untersuchung	28
4 Ergebnisse	
4.1 Makromorphologische Befunde	30
4.2 Mikromorphologische Befunde	35
4.2.1 Gruppe A (NaCl-angefeuchtete Kollagen- faszie)	35
4.2.2 Gruppe B (Fibrinkleber)	36
4.2.3 Gruppe C (geklebte Kollagenfaszie)	37

INHALTSVERZEICHNIS

III

4.2.4 Gruppe D (Keinerlei Versorgung)	37
5 Diskussion	38
6 Zusammenfassung	43
7 Summary	44
8 Resumen	46
9 Literaturverzeichnis	48
10 Anlagen	65
Danksagung	
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0099

1 EINLEITUNG

Sowohl in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin konnten Nahttechnik und Nahtmaterial in den letzten Jahren optimiert werden. Dabei haben die nahtbedingten Komplikationen stark abgenommen. Mit Problemen behaftet sind insbesondere noch chirurgische Eingriffe an parenchymatösen Organen und die Versorgung ausgedehnter großflächiger Hautverletzungen. In zunehmendem Maße finden bei der Behandlung von Hautwunden sogenannte Hautersatzmaterialien Verwendung. Ihre Aufgabe als Wundabdeckung ist die zeitweise Übernahme der Hautfunktion und zusätzlich eine positive Beeinflussung der Wundheilung.

Die Entwicklung synthetischer Materialien wie Polyvinylalkohol-Formschaum, Polyurethan Schaumstoff (GONZALES-TIRADO 1987), Acrylkleber (SPÄGLER 1976, RUHL 1981) oder Silikon-Kautschuk (MOTSCHWILLER 1985) brachte zwar Fortschritte, jedoch war eine generelle Anwendung vieler dieser Materialien durch ihre Histotoxizität eingeschränkt (ABT 1983, SPÄGLER 1976).

In jüngster Zeit finden daher biologische Wundverbände und Hautersatz wie lyophilisierte Schweinehaut (KASINER 1985), Hefezelllderivate (KAPLAN 1984, GOODSON 1976), Amnionmembranen (SHANNA 1985, ROBSON 1973), Kollagen oder Fibrin Verwendung.

Kollagen wird in verschiedenen Applikationsformen wie Gel, Schaum oder Faszie wegen seiner hämostyptischen und granulationsfördernden Eigenschaften zur Unterstützung der Wundheilung angewandt.

Fibrin, das Endprodukt der plasmatischen Blutgerinnung, spielt im Rahmen der Wundheilung durch seine guten gewebsadaptierenden, sowie blutstillenden Eigenschaften eine besondere Rolle.

Die guten Ergebnisse bei der Behandlung von Wunden mit Kollagen oder Fibrin in der Humanmedizin gaben Anlaß zu der in dieser Arbeit untersuchten Fragestellung, ob sich der Einsatz derartiger Materialien bei großflächigen Hautdefekten bei Vögeln vorteilhaft auswirkt.

2 LITERATUR

2.1 Wundheilung

2.1.1 Grundlagen der Wundheilung

Unter einer Wunde versteht man im allgemeinen eine mit Substanzverlust einhergehende Zusammenhangstrennung von Geweben. Die Wundheilung ist der Vorgang der natürlichen Wiederherstellung der geweblichen Kontinuität mit z.T. vollständigem, z.T. auch unvollständigem Ersatz des bei der Wundsetzung eingetretenen Substanzverlustes (MOHR 1967).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Wundheilung, d.h. zwischen der Heilung einer Wunde, deren Wundränder dicht aneinanderliegen bzw. durch eine Naht vereinigt sind und einer mehr oder weniger klaffenden Wunde mit einem Gewebsdefekt. Hinzu kommt die Wundheilung unter dem Schorf, die je nach Ausmaß der Verletzung, den Gesetzen der primären oder sekundären Wundheilung folgt.

Die Wundheilung startet in den ersten Sekunden nach der Wundsetzung (LINDNER und HUBER 1983). Im Ablauf besteht zwischen primärer, sekundärer und Wundheilung unter dem Schorf kein prinzipieller Unterschied. Der Wundheilungsprozeß läßt sich in drei verschiedene Phasen einteilen (ROSS 1969, HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK 1970):

- exsudative Phase
- proliferative Phase
- reparative Phase

Exsudative Phase:

Sofort nach der Gewebsverletzung und Wundsetzung kommt es

zu Blutungen und Aktivierung der Gerinnungskaskade. Dadurch kommt es zur Blutgerinnung, die zur physiologischen Blutstillung und Abdeckung des Defektes durch ein Fibringerinnsel führt (LINDNER 1972, BUDECKE 1978). Durch Vasokonstriktion kommt es zur lokalen Hypoxie und anschließender Gewebsazidose im Wundgebiet (HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK 1970). Die Azidose fördert den Grundsubstanz- und Kollagenabbau dadurch, daß sie das für Lysosomen günstig saure pH-Optimum schafft. Durch diese primären katabolen Prozesse werden Entzündungsmediatoren frei, die einen chemotaktischen Reiz auf Leukozyten und Makrophagen ausüben (HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK 1970, BUDECKE 1978).

Proliferative Phase:

Mit der Freisetzung von Mediatoren aus geschädigten Zellen, und aus Makro- und Mikrophagen startet die proliferative Phase der Wundheilung. Multipotente Perizyten wandern in das Wundgebiet ein und modifizieren sich genauso wie Histiozyten zu Makrophagen und Fibroblasten. Gleichzeitig kommt es zur verstärkten Proliferation von Endothelzellen und von Perizyten mit kapillären Aussprossungen. Bei fortgeschrittener Wundheilung kommt es zur Verschiebung des Zellverhältnisses zugunsten differenzierter Fibroblasten. In diesen Blasten werden Grundsubstanz (Glykosaminoglykane) und Kollagen synthetisiert. Mit zunehmendem Kollagenfasergehalt und fortschreitender Kollagenreifung steigen die Wundfestigkeit und gleichzeitig die Wundkontraktion an. Das so entstandene fibroblastenreiche und neu vaskularisierte Gewebe, das sogenannte Granulationsgewebe, füllt den Wunddefekt aus

(LINDNER und HUBER 1983).

Reparative Phase:

Im gesamten Wundspalt richten sich die Kollagenfibrillen dem Verlauf der einwirkenden Zugkräfte nach aus. Mit zunehmender Kollagenreifung und einer Verschiebung von Kollagentyp III zu Kollagentyp I, steigt auch die Wundkontraktion. Diese Kontraktion wird wesentlich von den biochemischen Eigenschaften der Kollagenfasern bestimmt (HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK 1970, LINDNER und HUBER 1983). Die Zahl der Fibroblasten nimmt ab, die Kapillarproliferation wird gehemmt. Migrierende Epithelzellen benutzen das Fibringeflecht als Leitschiene und junges Epithel bedeckt die Wunde. Bei Bedeckung der Wundoberfläche durch regenerierte Epidermis wird der nicht abgebaute restliche Wundschorf abgestoßen (LINDNER und HUBER 1983). Je nach Art, Größe und Lokalisation der Wunde bleibt eine Narbe oder es führt zur Bildung von Ke-loiden oder hypertrophen Narben.

2.1.2 Wundheilung der Vogelhaut

Auf diesem Gebiet existieren wenig experimentelle Untersuchungen. Wie beim Säuger läßt sich die Vogelhaut in Epidermis, Dermis und Subcutis differenzieren. Im Gegensatz zum Säugetier hat der Vogel, außer der Bürzeldrüse (Gland. uropygii), keine Hautdrüsen (LUCAS 1972). Überdies ist die gesamte Haut dünner und es fehlt ihr die dem Stratum lucidum vergleichbare Schicht (MEHNER und HARTFIEL 1983).

LUCAS (1972) und STETTENHEIM (1972) unterteilen die Vogel-haut histologisch in folgende Schichten:



Epidermis	[	Stratum corneum
		Stratum germinativum
		Stratum transitivum
		Stratum intermedium
		Stratum basale
		Membrana basalis
Dermis	[	Stratum superficiale dermi
		Stratum profundum dermi
		Stratum compactum dermi
		Stratum laxum dermi
		Stratum musculo-elasticum
		Lamina elastica dermi
Subcutis	[	Stratum supf. telae subcutaneae
		Stratum prof. telae subcutaneae

EFIMOV (1969, 1971) beschäftigte sich mit der Heilung von Hautwunden bei Hühnern und Tauben. Nach seinen Ausführungen gibt es in deren Ablauf keine entscheidenden Unterschiede zum Säuger. Auffallend war die starke Wundkontraktion in den ersten Tagen nach Wundsetzung. Die Defekte waren schon 11 Tage p.op. voll epithelisiert, wobei das Epithel stark hypertroph war. Zurück blieb eine Narbe, die immer federlos blieb.

2.2 Kollagen

2.2.1 Eigenschaften

Das Faser- und Gerüstprotein Kollagen ist Hauptbestandteil des Bindegewebes. Als Skleroprotein ist es für die Festigkeit von Haut, Sehnen, Knorpel, Zähnen und Knochen verantwortlich. Es ist praktisch unlöslich in wäßrigen Medien und

weitgehend resistent gegen proteolytische Enzyme (HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK 1970).

Kollagen tritt in fünf verschiedenen Typen auf, und ist im Aufbau und Vorkommen im Organismus unterschiedlich beteiligt (LINDNER und HUBER 1983).

Kollagentyp	Molekulare Kettenzusammensetzung	Bildung und Organverteilung
I	$\alpha 1(I)_2\alpha 2$	Haut, Arterien ($\uparrow$ Alterung), Knochen, Sehne, Herz, Leber und viele andere Bindegewebe
II	$\alpha 1(II)_3$	Hyaliner Knorpel
III	$\alpha 1(III)_3$	Haut, Arterien ($\downarrow$ Alterung), Lymphknoten und viele andere Organe (= »Retikulin«?): <u>Leber</u>
IV	$\alpha 1(IV)_3$	Basalmembranen: kapillär, mesenchymal, epithelial und andere, z. B. Disse Spalt (verschiedene Untertypen)
V	$\alpha B_2\alpha A$ oder $(\alpha A)_3; (\alpha B)_3$	Basalmembranen z. B. Muskel, andere Organe, bisher nicht ausreichend analysiert

Abb.1 Darstellung des Kollagen-Polymorphismus (aus LINDNER und HUBER 1983)

Eine herausragende Eigenschaft des Kollagens ist seine Wirkung als Induktor für die Thrombozytenaggregation, womit es einen positiven Effekt auf die Blutgerinnung ausübt (BARNES 1982).

Bei Kontakt mit der Kollagenmatrix wird die Hämostase aktiviert (HÖRMANN und KUHN 1977).

HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK (1971) konnten mit Kollagenpräparationen eine Verbesserung der Wundheilung durch verstärkt einsetzende Fibroblastenbildung erzielen. MALLINGER und MEISSEL (1985) stellten eine beschleunigte Reepithelisierung unter dem Einfluß von Kollagen fest. Der günstige Effekt des Kollagens auf die Granulation im Wundgebiet läßt kollagene Wundabdeckungen vorteilhaft erscheinen (ARMSTRONG et al. 1986).

Immunreaktionen konnten aufgrund der geringen Antigenizität des Kollagens bis jetzt nicht beobachtet werden (HERNANDEZ-RICHIER und STRUCK 1971, TAVIS et al. 1975, REMBERGER und HUBNER 1979).

2.2.2 Herstellung

Kollagen wird zunächst in Schaumform produziert. Es besteht aus neutralsalz- bzw säurelöslichem Kollagen aus den Sehnen großer Schlachttiere (Rinder, Pferde), das sich durch mechanische Zerkleinerung unter starkem Schütteln in der Flüssigkeit löst und an der Oberfläche ansammelt. Der Schaum wird getrocknet, mehrfach von anderen Fremdproteinen gereinigt, gassterilisiert und anschließend in Tampon-, Platten- oder Faszienform gepreßt oder geschnitten (REMBERGER und HUBNER 1979, MALLINGER et al. 1985).

2.2.3 Verwendungsmöglichkeiten

Die positiven Eigenschaften machen Kollagen auf vielfältige Weise in verschiedenen Gebieten der Medizin einsetzbar. Im Vordergrund steht die Verwendung von Kollagen als lokales Hämostyptikum in Form von Kollagenvlies oder -tampon. RIEGE und KÖHNLEIN (1978) verwendeten Kollagenvlies zur Blutstillung nach Spalthautentnahmen. MALLINGER et al. (1985) legten Kollagenfaszien auf, als Wundabdeckung bei Brandwunden und bei Hauttransplantationen. Sie nutzten auf diese Weise die granulations- und epithelisierungsfördernden Wirkungen des Kollagens. Auch BERTONE et al. (1985) behandelten großflächige Hautdefekte bei Pferden mit Kollagengel.

BENDER und BECK (1981) verwendeten Kollagenfaszien nach gynäkologischen Krebs-Operationen als Bauchfellersatz und

gaben damit eine Leitschiene zur Neubildung des Peritoneums. Auf dem Gebiet der HNO-Heilkunde werden Kollagenschwämme oder -tampons als Hämostyptikum und als Paukenfüllung nach Mittelohroperationen angewandt (WEINGUT 1980).

BENFER und STRUCK (1972) stellten bei Frakturen nach Injektion von Kollagenlösung signifikant höhere Festigkeiten der geheilten Knochenbrüche fest.

Um nach der Versorgung von Achillessehnenrupturen Verwachsungen mit dem umgebenden Gewebe zu vermeiden, ummantelte SPRINGORUM (1985) das Gleitgewebe mit Kollagenfolien.

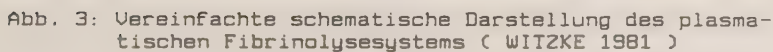
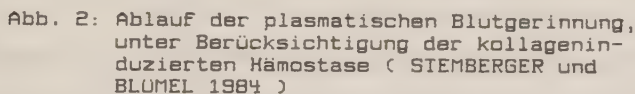
Weiterhin spielt Kollagen eine zunehmend große Rolle in der Kombination mit Fibrinkleber, oder als Kollagen-Antibiotika-Verbund. Es trägt entweder die Fibrinkleberkomponenten als dünne aufgetragene Schichten, die durch die Feuchtigkeit im Wundgebiet aktiviert werden (KESSLER et al. 1984, GOOS 1986), oder wird gesondert vom Kleber auf eine kleberbehandelte Unterlage geklebt (SPILKER et al. 1984, STEMBERGER et al. 1978). Als Träger einer antibiotischen Komponente, die passiv durch Diffusion oder während des Kollagenabbaus freigesetzt wird, kann Kollagen auch in infizierten bzw infektionsgefährdeten Wunden verwendet werden (STEMBERGER et al. 1983, ASCHERL 1986). Auf diese Weise kann Kollagen neben der Trägerfunktion auch seine spezifischen Eigenschaften wie Hämostase und Wundheilungsförderung wirken lassen.

2.3 Fibrin

2.3.1 Fibrin und Blutgerinnung beim Säuger

Die Körperflüssigkeit von Säugern besitzt die Fähigkeit sich nach einem Trauma mit Verletzungen von Blutgefäßen als Folge

zu polymerisieren. Hauptbestandteil ist dabei der Blutinhaltsstoff Fibrinogen, dessen Vernetzung durch ein vielfaktorielles System bewirkt wird. Das Endprodukt der physiologischen, plasmatischen Blutgerinnung, und damit einer der wesentlichsten Faktoren für die Hämostase des Organismus, ist Fibrin (STAINDL 1982). Das Phänomen der Hämostase kommt durch das synergistische Zusammenwirken von Gefäßwänden, Blutplättchen und von plasmatischen Faktoren zustande. Die plasmatischen Faktoren, auch Gerinnungsfaktoren genannt, sind vorwiegend Glykoproteine. Der Gerinnungsablauf (Abb.2) kann durch zwei Reize, über zwei verschiedene Reaktionswege ausgelöst werden: zum einen durch den Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen, wie es verletztes Endothel und der Kontakt mit dem darunterliegenden Kollagen darstellt, zum anderen durch die Verletzung von Gewebe, die zur Ausschwemmung von Gewebsthromboplastin (F III) führt. Über eine Kaskade von Aktivierungen der Gerinnungsfaktoren laufen der endogene und der exogene Aktivierungsweg auf der Reaktionsstufe der Aktivierung des Faktor X zusammen (HEIMBURGER 1986). Beide Wege resultieren in der proteolytischen Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, was letztendlich mit Faktor XIII das gelöste Fibrinogen in einen stabilen, polymeren Fibrinclot überführt.



Nachdem das Fibrin seine Aufgabe bei Blutstillung und Wundverschluß erfüllt hat, kann es vom Körper abgebaut werden. Es kommt zu einem proteolytischen Prozeß, der Fibrinolyse. Die Aktivierung der Fibrinolyse kann über drei Hauptreaktionswege ablaufen (LIJNEN und COLLEN 1983):

1. Das endogene (intrinsic) System mit im Blut zirkulierenden inaktiven Vorstufen der Aktivatoren.
2. Das exogene (extrinsic) System mit aus dem Gewebe stammenden Aktivatoren.
3. Das exogene System mit aus der Umwelt in den Organismus gelangenden Aktivatoren.

Das exogene System startet bereits während der Gerinnungskaskade. Seine Aktivatoren finden sich in vielen Organen und Geweben und können ohne Bildung von Zwischenstufen direkt Plasminogen zu Plasmin aktivieren (HAAS 1978, WITZKE 1981). Der Start des endogenen Systems erfolgt über im Blut befindliche Faktoren, Gerinnungsfaktor XII und Praekallikrein. Es entsteht ein Plasminogen-Kinase-Komplex, der weiteres Plasminogen in Plasmin umwandeln kann (Abb. 3).

In der Entzündungsphase der Wundheilung kommt es zum Einstrom von Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, dies hauptsächlich dadurch, daß Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte eine chemotaktische Wirkung auf diese Zellen haben (REDL und SCHLAG 1987). Diese Entzündungszellen räumen die vorliegenden Spaltprodukte mittels Endozytose weg (LINDNER und HUBER 1983). Granulozyten vermögen korpuskuläres Fibrin mit Hilfe neutraler Proteasen unter Umgehung der Plasminogenaktivierung zu verdauen (LOPACIUK et al. 1979).

Fibrin verschließt beschädigte Gefäße und deckt flächige

Wunden ab. Es schützt eine Wunde vor äußeren Einflüssen und man kann dies als Vorgang der "Wundheilung unter dem Schorf" bezeichnen. Fibrin ist die Grundlage aller reparativen Vorgänge im Rahmen der Wundheilung (STAINDL 1982). BERGEL hat schon 1909 eine Förderung der Fibroblastenproliferation und wundheilungsfördernde Eigenschaften von Fibrin nachgewiesen. Die Wundheilung ist dadurch gekennzeichnet, daß Fibroblasten in das Fibrinnetz einwandern und Kollagen abscheiden. Fibrin und der Faktor XIII tragen gemeinsam mit den Fibroblasten wesentlich zur Wundheilung bei (HEIMBURGER 1986). Fibrin und der Gerinnungsfaktor XIII fördern das Einwandern von Fibroblasten in den Wundbereich und beschleunigen somit die Wundheilung (BRUHN et al. 1979, TUROWSKI et al. 1979). Das Fibrinnetz dient dabei als Leitschiene für die einwandernden Fibroblasten (BRÄNSTEDT et al. 1980, KAESER und DUM 1988).

2.3.2 Fibrin und Blutgerinnung bei Aves

Über die Eigenschaften des Vogelfibrins und über die fibrinolytische Aktivität bei den verschiedenen Vogelarten gibt es nur wenige Arbeiten (KORBEL 1985).

YOUNG und MEDAWAR (1940) verwendeten zu Nervenklebungen einen Fibrinkleber aus Hühnerblut und berichteten über gute Gewebeverträglichkeit. AHMAD et al. (1979) wies fibrinolytische Aktivität im Euglobulin der Taube und ALLEN (1972) im Euglobulin des Haushuhnes nach. KORBEL (1985) untersuchte das gewebeständige System der Fibrinolyse in Lungen-, Leber- und Venengewebe bei Vögeln aus 10 Ordnungen. Er konnte im Lungengewebe generell keinerlei fibrinolytische Aktivität

ten feststellen. Aktivitäten fanden sich im Lungen- und Vallengewebe von Greifvögeln, Eulen und Mauerseglern. Dabei wird die fibrinolytische Aktivität der untersuchten Vögel im Vergleich zum Säuger als schwach eingestuft.

Die Blutgerinnung bei den Vögeln ist gleichfalls ein Zusammenspiel zwischen dem Gewebe von Blutgefäßen, bestimmten Blutzellen und von Plasmaproteinen. Die Fibrinausfällung erfolgt auch hier über eine kaskadenartige Aktivierung verschiedener Faktoren. Allerdings fehlen bei allen Vögeln die typischen Blutplättchen wie sie beim Säuger vorkommen. Diese Aufgabe wird von kernhaltigen Thrombozyten übernommen (GRIMINGER 1986). Darüber hinaus konnte bis heute weder der Faktor IX, noch der Faktor XII bei Vögeln nachgewiesen werden (MEHNER und HARTFIEL 1983, GRIMINGER 1986).

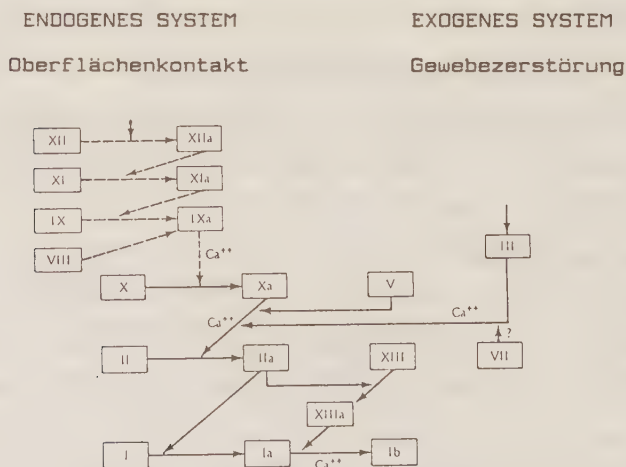


Abb. 4: Blutgerinnung bei Aves

Die geringe Bedeutung des endogenen Weges drücken die unterbrochenen Linien aus. Die Bedeutung von F VII ist noch nicht geklärt (GRIMINGER 1986).

Wie beim Säuger sind zwei Aktivierungswege möglich, doch spielt der endogene Weg bei den Vögeln eine nur untergeordnete Rolle. Die Blutgerinnung wird vor allem durch das exogene System, das Gewebsthromboplastin bestimmt (ARCHER 1971, NICKELMANN et al. 1974, MEHNER und HARTFIEL 1983),(Abb.4).

2.4 Fibrinkleber

2.4.1 Geschichte

Die chirurgische Naht als Verfahren der Gewebeadaptation hat eine Reihe von Nachteilen, wie Traumatisierung, Fremdkörperreaktion, Narbenbildung und großem Zeitaufwand. Man begann deshalb frühzeitig Gewebekleber zu erproben. Die Verwendung synthetischer Kleber, meist auf der Basis des Cyanoacrylats, hatte erhebliche Nachteile. Nur punktförmige Klebungen waren möglich. Persistierende Fremdkörper, Granulombildung und fehlende Elastizität waren der Grund, um nach besseren Substanzen Ausschau zu halten (STÄINDL 1982).

Schon 1940 wurde Fibrin von YOUNG und MEDAWAR zur Klebung von Nerven verwendet und 1944 führte CRONKITE et al. Hauttransplantationen mit einem Fibrinkleber durch. Diese Versuche scheiterten daran, daß zu diesem Zeitpunkt noch kein brauchbares Verfahren zur Herstellung einer hochkonzentrierten Lösung reaktionsfähigen Fibrinogens bekannt war. Dies gelang erst später durch das Verfahren der Kryoprazipitation. Vor allem MAIRAS et al. (1972, 1978, 1979) können hier als Vorreiter für die Entwicklung und Anwendung einer neuen Fibrinklebergeneration genannt werden.

2.4.2 Eigenschaften

Die Gewebeklebung mit Fibrinogen imitiert die zweite Phase der Blutgerinnung, also die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (SPÄNGLER 1976). Durch Zusatz von Thrombinlösung wird hochkonzentriertes Fibrinogen zur Gerinnung, und durch Einwirken des im Kleber enthaltenen Faktors XIII zur Polymerisation gebracht. Es resultiert ein zähelastisches Fibringerinnsel mit hohen Klebeeigenschaften (STÄINDL 1982). Seit Jahren nun wird dieser Kleber, der im freien Handel erhältlich ist, auf den verschiedensten Gebieten der Medizin verwendet. Wesentliche Vorteile des Fibrinklebers sind:

- Sorgfältige lokale Blutstillung von diffusen Blutungen (STÄINDL 1979)
- Flächenhafte Versiegelung des Wundgebietes (STÄINDL 1984)
- Gute Gewebevereinigung auch im feuchten Wundgebiet (SPILKER 1988)
- Gute Haftung auf unebenem Grund durch seine Elastizität (SPILKER 1988)
- Gewebliche Reaktionen auf den Kleber sind selten (HEINE und EDINGER 1984, SPILKER 1988)
- Beschleunigte Wundheilung durch Fibroblastenstimulierung und Narbenbildung (BRUHN et al. 1979)
- Vollständige Resorption des Klebers, da er als physiologische Substanz der Fibrinolyse unterliegt (LOPACIUK et al. 1979, STÄINDL 1982)

2.4.3 Komponenten

Ausgangsmaterial des Fibrinogens, der Komponente I eines Klebers, ist gepooltes, humanes Frischplasma (EDINGER et al. 1980). Je nach Handelsform wird das Fibrinogen lyophilisiert oder schockgefroren. Die Gefahren, die sich daraus hinsichtlich der Übertragung von Viruskrankheiten ergeben, werden widersprüchlich beurteilt. ECKERT et al. (1986) warnen vor der möglichen Übertragung von Hepatitis B mittels Fibrinkleber. MOSER et al. (1987) und KAESER und DUM (1988) hingegen sehen kein erhöhtes Risiko in der Verwendung von humanem Fibrinogen. Auch hinsichtlich des HTLV-III-Virus sehen KAESER und DUM keine besondere Gefahr, wenn die Plasmaspender überprüft werden, und das Fibrinogen thermoinaktiviert wird. Komponente II besteht aus Thrombin, meist bovinen Ursprungs, aus Aprotinin, einem Hemmer der Fibrinolyse, und CaCl_2 -Lösung. Dieser Zweikomponentenkleber wird entweder in das Wundgebiet gesprüht, oder getrennt nacheinander aufgebracht und durchmischt (ODAR und SCHWARZ 1988). Die Ausfällung des Fibrins wird als milchige Trübung sichtbar.

2.4.4 Verwendungsmöglichkeiten

Die Vorteile der Fibrinklebetechnik machen den Fibrinkleber in allen Teilbereichen der Medizin anwendbar:

- In der Allgemeinchirurgie zur Anastomosensicherung, sowie zur Wundversorgung der parenchymatösen Organe Leber, Milz und Pankreas (SPÄGLER et al. 1975, SCHEELE et al. 1978, SPILKER et al. 1980).
- In der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie durch die abdichtende und hämostyptische Wirkung bei Gefäßprothesen und

Spontanpneumothorax (SCHEELE et al. 1975, AKRAMI et al. 1978).

-Auf dem Gebiet der Urologie durch die hämostyptische Wirkung, sowie die parenchymschonende Gewebsversorgung (BRAUN et al. 1977, HENNING et al. 1977).

-In der Plastischen-, Wiederherstellungs- und Mikrochirurgie durch die Möglichkeit nahtunterstützender und nahtloser Gewebevereinigung (MATRAS et al. 1976, STAINDL 1984, AKUAMOA-BOATENG et al. 1984, KUHLWEIN 1984).

-Im Bereich der Neurochirurgie zur Klebung von Nerven Anastomosen und Duradefekten (DUSPIVA 1978, WEIDAUER 1982).

-In der Zahn-, Mund-, Kieferchirurgie zur Hämostase oder Versorgung von Knochendefekten (DICKMEISS et al. 1985, EDINGER et al. 1982).

-In der Orthopädie durch die nahtunterstützende Versorgung rupturierter Sehnen, sowie die Fixierung von Knorpel- und Knochenfragmenten (PAAR et al. 1984).

-Im Bereich der Ophthalmologie zur Versorgung von Linsenkapselperforationen und Verschluss von Fisteln (BUSCHMANN 1982, BUSCHMANN et al. 1984).

2.5 Kombination Kleber-Kollagen

Bei einigen Indikationen ist eine Anwendung von Fibrinkleber mit Trägermaterialien, wie Kollagenvlies, Faszie, lyophilisierter Dura oder Dacron Materialien sinnvoll. Die guten hämostyptischen Eigenschaften von kollagenen Wundauflagen machen solche besonders empfehlenswert. Vor allem zur Blutstillung bei Sickerblutungen oder bei Gerinnungsstörungen empfiehlt sich das flächenhafte Auftragen der Kleberkomponenten

ten in Kombination mit Kollagenvlies oder -faszie (ABT 1983, HENNING 1985). Die Verfestigung des Klebers führt zur Tamponade und verhindert ein Wagschwemmen. ODAR (1986) empfiehlt, beide Kleberkomponenten auf die Kollagenaufgabe aufzutragen und diese dann sofort auf die möglichst trockene Wundfläche zu bringen. GOOS (1986) und KESSLER et al. (1984) haben Versuche mit einem sogenannten "trockenen Fibrinkleber" durchgeführt. Hierbei sind alle Kleberkomponenten in trockenem Zustand in Kollagenvlies gebunden. REDL und SCHLAG (1986) stellten folgende Anforderungen an kollagene Auflagen, die mit Fibrinkleber angewandt werden:

- Gute Saugfähigkeit
- Formbeständigkeit im nassen Zustand
- Leichte Handhabbarkeit
- Gute Gewebeverträglichkeit

Untersuchungen über die Festigkeit von mit Fibrin geklebten Kollagenschwämmen zeigten gute Ergebnisse, wobei die Autoren primär Kollagen-Fibrin-Wechselwirkungen verantwortlich machten (SIEMBERGER et al. 1980).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Material

3.1.1 Versuchstiere

Es wurden Haustauben (*Columba livia*, Gmel., 1789) verwendet, beiderlei Geschlechts, ausgewachsene Tiere, die im Stadtgebiet Münchens im Auftrag des Amtes für Öffentliche Ordnung vom städtischen Taubenfänger eingefangen und dem Institut für Geflügelkrankheiten überlassen wurden. Die Tauben kamen nach dem Einfangen einige Tage in Quarantäne und wurden auf Parasitenbefall, Salmonellose, sowie Paramyxovirose untersucht. Danach setzte man sie paarweise in Metallkäfige mit kotdurchlässigem Drahtboden (Ausstellungskäfige), um sie aneinander und an den Menschen zu gewöhnen. Tauben wurden deshalb verwendet, weil sie sich gut für die Versuchsdurchführung eigneten. Sie waren problemlos in Haltung und Fütterung. Ihre geringe Körpergröße erlaubte es, die Taube ohne fremde Hilfe zu fixieren und die Messungen vorzunehmen. Die Größe der Tiere gestattete es ausreichend große Wunden zu setzen. Darüberhinaus werden sie häufig als Patienten mit großen Hautdefekten (z.Bsp. Verletzungen durch Greifvögel) in der Klinik vorgestellt und sind sozusagen Zieltiere für eine künftige Anwendung der Versuchsergebnisse. Der Tierversuch wurde durch die Regierung von Oberbayern unter der Nr. 211-2531-70/88 genehmigt.

3.1.2 Kollagenfaszie

Als kollagene Wundauflage wurde die Collatamp-Faszie der Firma Dr. Ruhland Nachfahren GmbH, Neustadt/Do. verwendet (*). Die Kollagenfaszien, die aus bovinen oder equinen Kollagenfasern gefertigt worden sind, waren mit Silbernitrat behandelt und als 9 cm x 9 cm großes Faszienstück steril verpackt. Die Kollagenfaszie wurde kurz vor der Wundsetzung der Wundfläche entsprechend passend zugeschnitten und dann verwendet.

3.1.3 Fibrinkleber

Der im Versuch verwendete selbsthergestellte Fibrinkleber gleicht in seinem Aufbau einem Zweikomponentenkleber. Er imitiert wie die handelsüblichen Fibrinkleber die Blutgerinnung, indem Fibrinogen in ein stabiles polymeres Fibrin-gerinnsel umgewandelt wird. Allerdings wurde hier statt des Thrombins als zweite Komponente eine Gewebsthrombokinase benutzt, die wie bei der physiologischen Blutgerinnung die Vorstufe Prothrombin zu Thrombin aktiviert.

3.1.3.1 Herstellung der Thrombokinase

Während MELLANBY (1917) Gewebsthrombokinase aus den Hoden junger Hühner, und YOUNG und MEDAWAR (1940) diese aus Hühnerembryonenextrakt isolierten, stellte QUICK (1938) fest, daß die graue Substanz des Hühnergehirns am reichsten an Thrombokinase sei. Das geringe Volumen und die schwierige Trennung der grauen Substanz vom Rest des Gehirns veranlaßte

*) An dieser Stelle sei Herrn Dr. A. Stemberger vom Institut für experimentelle Chirurgie am Klinikum Rechts der Isar für die Überlassung der Kollagenfaszien gedankt.

JOCHIMS (1962), MÜLLER (1963) und MEYER (1969) das gesamte Gehirngewebe zur Herstellung der Thrombokinase zu verwenden, wobei sie ausreichende Konzentrationen und zufriedenstellende Ergebnisse erzielten. Nach IHIES (1957) wird die Aktivität der Thrombokinase von Blutbeimengungen bei der Kinaseherstellung, mangelhafter Trocknung des Hirnpulvers, zu langer Einwirkung von Azeton, sowie von verschiedenen Temperaturen bei der Extraktion des Hirnpulvers negativ beeinflusst.

Aus 120 Gehirnen von Eintagsküken wurde die Thrombokinase wie folgt gewonnen: Die frisch entnommenen Gehirne werden mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Anhaftende Blutreste werden gewaschen und alle gröberen Blutgefäße entfernt. Anschließend werden sie nochmals mit physiologischer NaCl-Lösung gesäubert. Die so zubereiteten Gehirne werden dann in einem Ultraturrax (Janke u. Kunkel) bei 20000 U/min portionsweise homogenisiert. Der so entstandene Hirnbrei wird in einem Becherglas bis zu seinem dreifachen Volumen mit saurefreiem Azeton versetzt, wobei 10 Minuten lang ständig gerührt wird. Nach dem Verrühren läßt man die Hirnmasse absetzen und gießt den Überstand ab. Diese Azetonbehandlung wird dreimal wiederholt. Nach dem letzten Abgießen des Azetonüberstandes wird der größte Teil des zurückgebliebenen Azetons durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 400 xg entfernt. Die verbliebenen Reste des Azetons werden durch Vakuumtrocknung im Lyophilisator beseitigt. Das so erhaltene helle, homogene Pulver wird gewogen und mit der 25-fachen Menge physiologischer NaCl-Lösung, der 0,2 % einer Na-oxalat-Lösung (1,34 %-ig) zugesetzt wurde, eine halbe Stunde bei exakt 50°C

im Wasserbad extrahiert. Dieses Gemisch wurde dann bei 800 xg 10 Minuten lang erneut zentrifugiert und der Überstand abgossen. Dieser Überstand, mit der benötigten Thrombokinase wurde in Plastikreagenzgläser zu 5,0 ml abgefüllt und bei -20°C eingefroren und gelagert. Bei Bedarf an Thrombokinase wird die benötigte Menge aufgetaut und kann im Kühlschrank bei +4°C bedenkenlos mindestens einen Tag ohne Aktivitätsverlust aufgehoben werden.

3.1.3.2 Fibrinogenangereichertes Plasma

Zur Gewinnung des Plasmas, das das hier benötigte Fibrinogen und auch das Prothrombin beinhaltet, entnimmt man von 3-4 Monate alten Hähnen Blut. Um einen übermäßigen Fettgehalt im Blut zu vermeiden, läßt man die Hähne 24 Stunden vor der Blutentnahme fasten. Da bei der Blutentnahme so wenig wie möglich Gewebsthrombokinase in das Blut gelangen sollte, entschied man sich zur Herzpunktion, die eine sichere und saubere Blutentnahme gestattet. Die Tiere werden dazu auf die linke Seite gelegt und an Hals und Ständern von einer Person fixiert. Die Federn zwischen Schultergelenk und Brustbeinspitze werden entfernt und die Haut desinfiziert. Auf einer Linie zwischen Schultergelenk und kaudalem Ende des Sternums wird in den sternalen Teil des dritten Interkostalraumes in medialer Richtung die Kanüle eingestochen (GYLSTORFF/GRIMM 1987). Die Kanüle wird bis zum Spüren der Herz pulsation vorgeschoben und dann das Herz punktiert. Man entnimmt pro Hahn 9,0 ml Blut mittels einer 10,0 ml Plastikspritze, die zuvor mit 1,0 ml 4 %-igem Na-citrat zur Gerinnungshemmung gefüllt wurde. Hier wurden bei vier Hähnen Blut entnommen und das-

selbe gepoolt. Das Blut wurde in Zentrifugenröhrchen gefüllt und 10 Minuten bei 1300 xg zentrifugiert. Das Überstehende Plasma wird abgetrennt und in einem Erlenmeyerkolben gesammelt. Wie von STEMBERGER (1987) beschrieben, wurde das Plasma 12 Stunden lang bei -25°C eingefroren und anschließend im KÜHLSCHRANK bei $+4^{\circ}\text{C}$ langsam aufgetaut. Danach wurde das Plasma nochmals 15 Minuten bei 5000 xg zentrifugiert. Es bildeten sich im unteren Drittel der Zentrifugenröhrchen geringe weiße Auflagerungen und Schlieren, was auf die Konzentrierung von Fibrinogen zurückzuführen ist. Diese mit Fibrinogen angereicherte Plasmafraktion wurde abgesaugt und im KÜHLSCHRANK aufbewahrt. MEYER (1969) wies im Plasma einen Aktivitätsverlust der Faktoren II, V und VII schon nach zwei Stunden nach. Deshalb wurde hier das Plasma für die jeweiligen Versuche frisch zubereitet und innerhalb dreier Stunden verbraucht.

3.2 Methoden

3.2.1 Wundsetzung

Für die folgenden Versuche wurden die Tauben narkotisiert. Die Narkose der Tiere erfolgte durch eine intravenöse Injektion von Ketamin (20mg/kg KGW) in die Vena cutanea ulnaris. Beidseits der Crista sterni wurden die Federn großflächig entfernt, so daß keine Federn in die späteren Wunden hinein ragen konnten. Danach wurde die nackte Hautfläche mit Alkohol desinfiziert. Mit einem Stempel wurde rechts und links des Brustbeins ein Kreis mit einem Durchmesser von 15 mm und einer Fläche von $176,72 \text{ mm}^2$ gekennzeichnet. Der Kreismittelpunkt befand sich ca. 15 mm seitlich der Crista sterni. Ent-

sprechend der vorgezeichneten Fläche wurde unter aseptischen Bedingungen die Haut mit Korium und Subcutis mit einem Skalpell herausgeschnitten. Gelegentlich auftretende schwache Blutungen wurden nicht gesondert versorgt.

3.2.2 Wundversorgung

Zur Versorgung der Wunden wurden vier verschiedene Methoden angewandt:

- A) Kollagenfaszie, die mit physiologischer NaCl-Lösung angefeuchtet auf die Wunde gelegt wurde.
- B) Selbsthergestellter Fibrinkleber, der die Wunde versiegelte.
- C) Kollagenfaszie, die mit selbsthergestelltem Fibrinkleber auf die Wunde geklebt wurde.
- D) Keinerlei Wundversorgung.

3.2.2.1 Versorgung mit angefeuchteter Kollagenfaszie

In Vorversuchen wurde die zugeschnittene Kollagenfaszie fünf Minuten lang in physiologischer NaCl-Lösung eingeweicht und auf die frische Wunde gelegt. Da es aber in den folgenden 30-45 Minuten beim Trocknungsprozeß zu einer Schrumpfung der Faszie von 3 mm bis zu 12 mm je Kante kam, wurde die Methode im Hauptversuch geändert. Die Kochsalzlösung wurde diesmal direkt mit einer Mikropipette in einer Menge von 30 μ l auf die frische Wunde gebracht. Anschließend wurde die trockene quadratisch zugeschnittene Kollagenfaszie mit einer Kantenlänge von 22 mm aufgelegt und mit einem sterilen Zellstofftupfer auf die Wunde gedrückt. Auf diese Weise wurde nur der direkt mit der Wunde in Berührung kommende Teil der Faszie durchfeuchtet. So konnten die zum Teil erheblichen Schrumpfungsprozesse der Faszie verhindert werden. Die angefeuchtete

Kollagenfaszie wurde weich, gummiartig und ließ sich gut dem Wundbett anmodellieren. Nach dem Abtrocknen wurde die Faszie wieder pergamentartig und durchsichtig. Ihre über die Wunde ragenden Faszienstücke legten sich nicht der Taubenhaut an, sondern blieben spröde und brachen im Laufe des Versuchszeitraumes zum Teil ab, oder blieben bis zum Abfallen der gesamten Faszie vollständig erhalten.

3.2.2.2 Versorgung mit Fibrinkleber

Für die Behandlung der Wunden mit selbsthergestelltem Fibrinkleber wurden die einzelnen Komponenten des Klebers vorher vorbereitet. Die Komponente eins, die Hirnthrombokinase wurde wie im Abschnitt 3.1.3.1 beschrieben hergestellt und tiefgekühlt gelagert und für die Versuchsdurchführung kurz vor Versuchsbeginn aufgetaut. Die Kinase wurde mit einer 0,025 molaren CaCl_2 -Lösung im Verhältnis 1:1 gemischt. Da hier nicht nur die 2. Phase der Blutgerinnung ablief, sondern die gesamte Kaskade des Extrinsic Systems, für die auch die Gerinnungsfaktoren V, VII und XIII benötigt wurden, wurde mit der Herstellung der zweiten Komponente, des Fibrinogen angereicherten Plasmas erst 24 Stunden vor Versuchsbeginn begonnen. Dies wurde so gemacht, da MEYER (1969) schon nach 24 Stunden Lagerung Aktivitätsverluste der Faktoren V und VII feststellen konnte. Das fertige angereicherte Plasma wurde im Kühlschrank bei $+4^\circ\text{C}$ aufgehoben und innerhalb drei Stunden verbraucht. Die Versorgung der Wunden ging folgendermaßen vonstatten: Auf die frische Wunde wurden $15\ \mu\text{l}$ der Hirnthrombokinase- CaCl_2 -Lösung gebracht und dann $15\ \mu\text{l}$ Plasma. Diesen Flüssigkeitstropfen verteilte man mit einer Platinöse über

die gesamte Wundfläche. Innerhalb von einer Minute wandelte sich das Fibrinogen des Plasmas in Fibrin um und deckte die Wunde als einheitlichen Film ab.

3.2.2.3 Versorgung mit aufgeklebter Faszie

Diese Wundversorgung glich der Wundversorgung der Gruppe A. Zunächst wurde die Wunde mit Fibrinkleber versorgt, welcher unverzüglich und möglichst gleichmässig über die Wundfläche verteilt wurde. Auf das noch flüssige Plasma-Kinasegemisch wurde umgehend die trockene Kollagenfaszie aufgelegt und leicht auf die Wunde gedrückt. Auch hier blieben die die Wunde überragenden Kollagenfaszianteile unbefeuchtet und verhielten sich wie in 3.2.2.1 beschrieben.

3.2.2.4 Keinerlei Wundversorgung

Die Wunden dieser Gruppe blieben ohne Versorgung und dienten als Kontrolle.

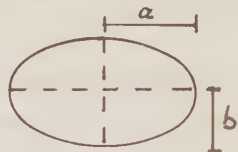
3.2.3 Schutz der Wundbedeckungen in der Aufwachphase

Da die Tauben in der Aufwachphase der Narkose sehr unruhig waren und oft auf dem Bauch rutschten, mußte für die ersten zwei Stunden nach der Operation ein Schutz für die Wundabdeckungen vorhanden sein. Deshalb steckte man die Tiere nach der Wundversorgung in zurechtgeschnittene Nylonstrümpfe, die jegliche Bewegung einschränkten. Zusätzlich wurden Plastikringe zwischen Strumpf und Taube geklemmt um ein Verkleben der Strümpfe mit den Faszien bzw Wunden zu vermeiden. Nach etwa drei Stunden waren in der Regel alle Tauben wieder wach und standen auf beiden Füßen.

3.2.4 Auswertung

3.2.4.1 Makromorphologische Begutachtung und Wundflächenmessung

Nach dem Aufwachen wurden die Tauben wieder paarweise in Käfige gebracht. Im Laufe der folgenden 21 Tage wurde jede Wunde täglich begutachtet und vermessen. Wundzustand und Wundheilungsfortschritt wurden visuell beurteilt. Gleichzeitig wurde jeden Tag die Wundfläche berechnet. Dazu maß man mit einer Schublehre den kleinsten und den größten Durchmesser der jetzt meist ovalen Wunden. Die Fläche errechnete sich dann aus der Formel $a \times b \times \pi$, wobei a der halbe größte Durchmesser und b der halbe kleinste Durchmesser der Ellipse ist. Für diese Flächenmessung wurden 50 Tauben mit je zwei Wunden, also insgesamt 100 Wunden verwendet. Je Behandlungsgruppe erhielt man so 25 Wunden.



3.2.4.2 Mikromorphologische Untersuchung

Für den histologischen Teil der Arbeit wurden weitere 30 Tauben operiert. Bei den dabei gesetzten 60 Wunden wurden je 15 mit den vier oben beschriebenen Behandlungsarten versorgt. Alle Tiere wurden am selben Tag operiert. Am 3., 7., 10., 14. und 21. Tag p.op. wurden pro Tag sechs Tiere getötet. Es konnten somit pro Beurteilungstag drei Wundflächen je Versorgungsgruppe mikromorphologisch bewertet werden. Dazu wurden die Tiere mit 4 ml Narcoren intrapulmonal getötet. Die zu beurteilende Wunde wurde großflächig bis zu einer Tie-

fe von 6 mm aus dem M. pectorialis supf. exzidiert. Anschließend wurde das Gewebestück mit Nadeln auf Kork befestigt und so drei Tage in 6 %-igem neutralisiertem Formalin fixiert. Dann wurde das Präparat mit der üblichen Methode in Paraffin eingebettet und mehrere Schnitte mit einer Schichtdicke von 5 µm angefertigt. Pro Präparat wurden drei verschiedene Färbungen angewandt. Zur Färbung der Paraffinschnitte wurden folgende Standardmethoden benutzt (SANDRITTER W., THOMAS C. 1986):

Hämalaun-Eosin (HE), Elastica van Gieson (E.v.G.) und Elastica Ladewig (E.Lwg.).

4 ERGEBNISSE

4.1 Makromorphologische Befunde

Bereits am ersten Tag p.op. zeigte sich bei allen Tieren eine durch Wundkontraktion verkleinerte Wundfläche. Die kreisförmig gesetzten Wunden nahmen nun die Form einer Ellipse an. Die aufgelegten Kollagenfaszien, ob mit Fibrinkleber geklebt oder mit physiologischer NaCl-Lösung angefeuchtet, trockneten innerhalb weniger Stunden p.op. Sie bekamen ihre pergamentartige Konsistenz zurück und hafteten ausnahmslos gut auf den Wundflächen. Das Überstehende Material war spröde und klebte nicht an der Haut der Tauben. Durch die transparente Kollagenfaszie hindurch konnte beobachtet werden, wie darunter die Oberfläche des Wundbettes abtrocknete und sich Wundschorf bildete. Bei einigen Wunden (n=23) fiel die Kollagenfaszie vom Wundschorf getrennt (2-11 Tage p.op) ab. Auf dem verbliebenen Schorf waren noch weiße Auflagerungen zu erkennen. Deren parallele Anordnung läßt darauf schließen, daß hier wenig Kollagenfaszienanteil auf dem Schorf haften blieb. Nach einiger Zeit fiel der Schorf ab. In anderen Fällen (n=25) löste sich der Schorf zusammen mit den Kollagenfaszien vom Wundbett ab (7-16 Tage p.op.). Bei allen Wunden war nach dem Abfall des Schorfes junges zartes Epithel zu erkennen. Bei gut einem Viertel der Fälle (n=27) bildete sich durch Einreißen oder mechanische Verletzung des dünnen Epithelhäutchens ein Blutgerinnsel. Dieser neugebildete Schorf fiel aber nach drei Tagen ab. Die Wunde war nun dauerhaft und voll epithelisiert.

Der Zeitpunkt des Abfallens der Kollagenfaszie, ob mit oder

ohne Wundschorf, bedarf einer differenzierten Betrachtung in Bezug auf die unterschiedliche Anwendung. Den täglichen Aufzeichnungen kann entnommen werden, daß sich die Kollagenfaszien, die nur mit physiologischer NaCl-Lösung angefeuchtet waren, früher und häufiger vom Wundschorf lösten. Die geklebten Faszien hafteten in den ersten Tagen besser auf der Wunde. Die Klebung konnte demnach das Loslösen der Faszien zeitlich verzögern.

Bei den nur mit Fibrinkleber versorgten Wunden war nach dem Ausfallen und Abtrocknen des Fibrins vom Fibrinfilz nichts mehr erkennbar, und es zeigte sich das gleiche Bild wie bei den unbehandelten Wunden: Es bildete sich trockener und harter Wundschorf, der allerdings mit der unverletzt gebliebenen Haut des Wundrandes keine so gute Haftung hatte, wie die mit Kollagenfaszien versorgten Wunden. Vielmehr lösten sich bei 28 % der nur mit Fibrinkleber versorgten Wunden und bei 24 % der unbehandelten Wunden der Schorf sichelförmig vom Wundrand ab. Durch die starke Verschiebbarkeit der Taubenhaut wurde dieses Phänomen gefördert. Allerdings kam es in jedem Fall wieder zur Verklebung des Schorfes mit der Haut, ohne daß die Wundflächengröße und Wundheilung benachteiligt wurden.

In allen vier Behandlungsgruppen traten die gleichen Erscheinungen auf, die Wundschorfbildung und Epithelisierung betreffend. Die Verkleinerung der Wundflächen begann schon am 1. Tag p.op. (Abb.5) und ging bis zum Abfall des Schorfes stetig in kleinen Schritten voran. Erst mit dem Lösen des Schorfes kam es zu einer plötzlichen Verringerung der Wundfläche, die sich nun wieder bis zur Entstehung einer Narbe

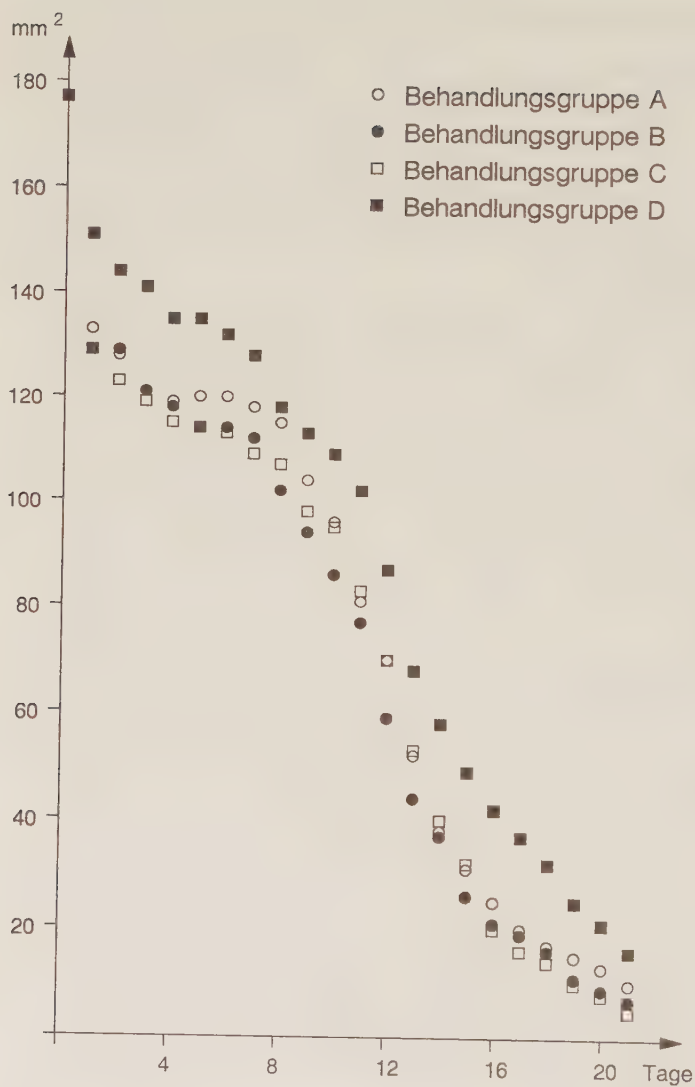


Abb. 5 : Überblick der Durchschnittswerte der Behandlungsgruppen A – D

kontrahierte. Es ergaben sich jedoch Differenzen in Bezug auf die verbleibende Größe der Wundfläche nach dem Verlust des Wundschorfs. Zum Vergleich der Wundflächenverkleinerung wurde der 21. Tag p.op. nicht zur Berechnung herangezogen, da zu diesen Zeitpunkt bereits die meisten Wunden narbig abgeheilt waren. Der 16. Tag p.op. erschien diesbezüglich günstiger, da schon bei 90 % der Wunden der Wundschorf abgefallen und die Wundfläche gut meßbar war. Für die Berechnung der Durchschnittswerte mußten allerdings zwei Wunden der Behandlungsgruppe A vernachlässigt werden: das sehr unruhige Verhalten einer Taube im Käfig ließ die Wundheilung so ungünstig verlaufen, daß die Ergebnisse nicht mehr vergleichbar waren. Es errechneten sich für den 16. Tag p.op. folgende Durchschnittswerte der Wundflächen (in % der Ausgangswundfläche)(Abb. 6):

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
13,98	12,00	11,15	23,94

Hieraus ist ersichtlich daß im Vergleich zu den Wunden ohne Behandlung alle Wunden der drei anderen Versorgungsgruppen signifikant geringere Wundflächen aufweisen. Eine Versorgung der Wunden nur mit Fibrinkleber ist der Behandlung mit angefeuchteter Kollagenfaszie überlegen, wobei aber die Kombination beider Behandlungsarten hinsichtlich der Wundflächengröße herausragt (auch Abb. 5).

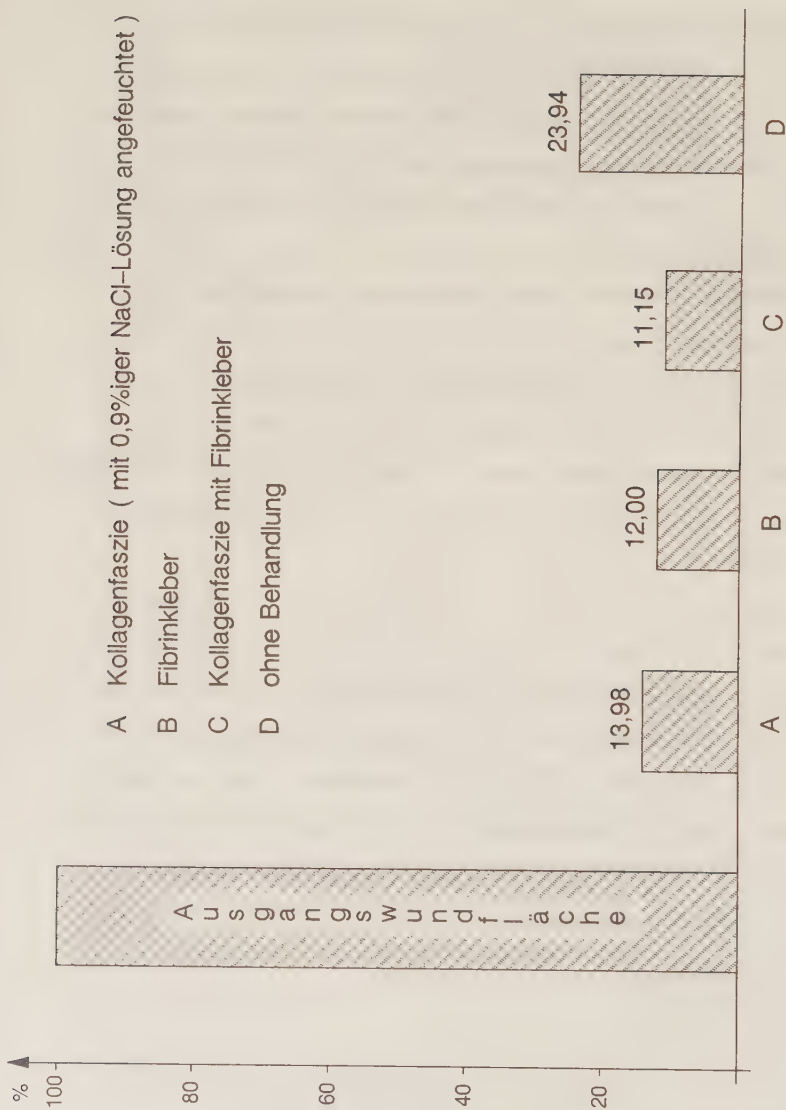


Abb. 6 : Wundfläche am 16. Tag p. op.

4.2 Mikromorphologische Befunde

Die histologischen Untersuchungen der Hautdefekte nach unterschiedlicher Wundversorgung wurden, wie im experimentellen Teil dieser Arbeit (Abschn. 3.2.4.2) beschrieben, durchgeführt.

4.2.1 Gruppe A (NaCl-angefeuchtete Kollagenfaszie)

Am 3. Tag p.op. konnte noch kein Vorwachsen des Epithels beobachtet werden. Vielmehr zeigte sich das Epithel an den Wundrändern mit einer 10-12 Zellen dicken Schicht 5-6 mal dicker als ursprünglich. Die Kollagenfaszien hafteten auf dem darunter liegenden Wundschorf, ohne erkennbare Verschmelzungs- oder Trennschicht. Der Schorf war zellarm und die wenigen erkennbaren Zellkerne waren pyknotisch. Vom Muskel und der Subcutis an den Wundrändern wanderten Granulozyten und Makrophagen in Richtung Schorf und durchsetzten diesen. Derartige Rundzellen lagen dicht gepackt an der Schorfunterseite, vom intakten Muskelgewebe durch einen schmalen lokeren und faserreichen Gewebesaum, dem frischen Granulationsgewebe getrennt. Gefäße waren noch keine erkennbar.

Am 7. Tag p.op. hatten alle untersuchten Wunden der Behandlungsgruppe A ihre Kollagenfaszien verloren. Die weißen Auflagerungen, die makroskopisch auf der Oberfläche des Schorfes zu erkennen waren, konnten mikroskopisch nicht differenziert werden. Die Epithelialisierung war in vollem Gange. Das Epithel schob sich vom Wundrand her, immer dünner werdend, unter dem Schorf zwischen dem Granulozytensaum und dem Granulationsgewebe ein. Der Schorf wurde massiv von Granulozyten, Makrophagen und einigen wenigen Riesenzellen durchsetzt. Das junge Granulationsgewebe hatte sich enorm verdickt und bein-

haltete zahlreiche Fibroblasten, -zyten und Rundzellen. In das Granulationsgewebe war nun ein dichtes Kapillarnetz eingesprossen. Im angrenzenden Muskelgewebe lagen vereinzelte Ansammlungen von Granulozyten und Monozyten.

Am 10. Tag p.op. zeigten die drei untersuchten Wunden verschiedene Epithelisierungsgrade. Je ein Präparat war vollständig epithelisiert, eines zeigte noch Schorf und eines Granulationsgewebe in der Mitte der Wunde. Das Epithel war hyperplastisch und 10-12 Zellagen dick. An den Stellen wo Epithel unter den Schorf ragte, lief es dünn zu 2-3 Zellen Dicke aus. Das Granulationsgewebe war kollagenfaserdicht, fibrozytenreich, aber granulozytenarm. Das Kapillarnetz war dichter und die einzelnen Kapillaren waren stärker geworden. Riesenzellen waren nicht mehr erkennbar, und auch die Granulozytenansammlungen hatten sich bis auf eine Ausnahme reduziert.

Am 14. Tag p.op. waren alle Wunden vollständig mit Epithel bedeckt. Die Epitheldicke betrug 6-10 Zellen und das Epithel hatte ein dickes Stratum corneum. Das Bindegewebe war dicht und zellarm, die Kapillaren hatten sich in ihrer Zahl verringert. Das Bindegewebe war aber noch immer 3-4 mal so stark wie das ursprüngliche Corium mit Subcutis. Das histologische Bild am 21. Tag p.op. entspricht dem am 14. Tag p.op.

4.2.2 Gruppe B (Fibrinkleber)

Epithel, Schorf und Granulationsgewebe verhielten sich in der gleichen Weise wie bei Gruppe A. Ein Unterschied lag darin, daß auf dem Wundschorf ein feiner zellfreier Fibrinfilm lag, der die Wunde vollständig abdeckte. Dieser Film war am

3. und 7. Tag p.op. sichtbar. Ab dem 10. Tag p.op. war kein Film mehr zu erkennen und ab dem 14. Tag p.op. waren alle Wunden voll epithelisiert.

4.2.3 Gruppe C (geklebte Kollagenfaszie)

Bei dieser Behandlungsart zeigte sich bei allen Untersuchungstagen dasselbe Bild wie bei Gruppe A. Der entscheidende Unterschied lag darin, daß am 3. und 7. Tag p.op. Kollagenfaszie und Fibrinkleber sichtbar waren. Diese schienen aber weder negative noch positive Auswirkungen auf das Granulationsgewebe oder Epithel zu haben. Ab dem 10. Tag p.op. waren alle Wunden voll epithelisiert.

4.2.4 Gruppe D (Keinerlei Wundversorgung)

Die mikromorphologischen Befunde dieser Behandlungsgruppe waren mit denen der drei anderen Gruppen identisch. Auch hier ist das Epithel bis zum 10. Tag p.op. noch nicht vollständig eingesproßt und Schorf bedeckte noch die Wunde. Ab dem 14. Tag p.op. waren alle Wunden mit Epithel bedeckt. Auffällig war jedoch, daß die Schorfoberfläche nicht so intakt und glatt war wie bei den anderen Gruppen. Vielmehr war sie zerklüftet und splitterte in feinen Platten ab. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die histologischen Unterschiede durch Beeinflußung von den unterschiedlichen Behandlungsarten hervorgerufen außerordentlich gering waren. Bei den Gruppen A und C war schon ab dem 10. Tag p.op. Epithel über die Wundfläche gewachsen, wobei bei den anderen Gruppen die Reepithelisierung erst ab dem 14. Tag p.op. vollständig abgeschlossen war.

5 DISKUSSION

Die Voraussetzung für wissenschaftlich abgesicherte Ergebnisse sind standardisierte Bedingungen. In der vorliegenden Arbeit wurden normierte kreisförmige Hautdefekte bei Tauben gesetzt. Die nach der Wundkontraktion verkleinerte Wunde hatte dann die Form einer Ellipse. Dies hatte zur Folge, daß zur Berechnung der Wundfläche der kleinste und größte Durchmesser herangezogen wurde. Ferner mußte beim Festhalten der Tiere darauf geachtet werden, daß sich die sehr bewegliche Haut der Brust nicht vom Wundrand löste und sekundär zur Wundflächenvergrößerung führte.

Nach LINDNER und HUBER (1983) läuft eine ungestörte Wundheilung komplikationslos und ohne fremde Hilfe ab. Eine Beschleunigung der Wundheilung ist deshalb besonders bei gestörter Wundheilung bedeutsam, da gerade hier die meisten Komplikationen wie Infektionen, Austrocknen der Wunde und mechanische Irritationen beobachtet werden können. Wundabdeckungen wie Kollagenfaszien und Fibrinkleber werden primär dafür verwendet, um Störungen der Heilung zu vermeiden, wobei zusätzlich noch die geringen wundheilungsfördernden Wirkungen von Fibrin und Kollagen genutzt werden (WEINGUT 1980, KUHLEIN 1984, KASNER 1985).

In früheren Untersuchungen wurden zum Schutz der Kollagenfaszien zusätzlich Gazeverbände aufgelegt (MALLINGER und MEISSL 1985). Hier konnte auf diese Maßnahme verzichtet werden, da sich die Tauben durch derartige Wundabdeckungen normalerweise nicht beeinträchtigt fühlten. Lediglich bei einzelnen Tieren kam es zum Loslösen des Wundschorfs vom

Wundrand, da durch heftige Bewegungen (z.B. Flattern) oder Liegen und Scheuern auf der Wunde das Wundgebiet zu sehr beansprucht wurde. Aus diesem Grund konnten die Wunden einer einzigen Taube, A 01 und A 02, beim Vergleich der Wundflächen nicht berücksichtigt werden.

Für die histologischen Untersuchungen wurden am 3., 7., 10., 14. und 21. Tag p.op. je sechs Tiere getötet und histologische Präparate angefertigt. Die mikroskopische Auswertung zeigte, daß vom 3. bis zum 10. Tag p.op. die Epithelisierung voll im Gange war. Auch EFIMOV (1971) stellte bei Tauben bis zum 11. Tag p.op. eine vollständige Epithelisierung von Hautwunden fest. Diese waren bei Hühnern erst nach 20-23 Tagen vollständig epithelisiert (EFIMOV 1969). Bei einer täglichen Begutachtung der histologischen Schnitte im Zeitraum bis zum 10. Tag, könnte der Wundheilungsverlauf noch exakter datiert werden, was jedoch eine erheblich größere Anzahl von Versuchstieren beanspruchen würde.

Bei der Gruppe mit NaCl-angefeuchteten Kollagenfaszien schrumpften die Kollagenfaszien in Vorversuchen bis zu 50 % ihrer ursprünglichen Wundfläche. Die Faszien wurden in toto für fünf Minuten in physiologischer NaCl-Lösung eingeweicht, dann zurecht geschnitten und aufgebracht. Die im Hauptversuch angewandte Methode, die Faszien in noch trockenen Zustand auf die angefeuchtete Wunde zu legen, erwies sich als vorteilhaft, der Schrumpfungsprozeß blieb aus. Die Ursache ist unklar, zumal weder vom Hersteller, noch in der Literatur Hinweise zu dieser Erscheinung gegeben werden. Ob es sich dabei um einen bei Vögeln typischen Effekt handelt, konnte nicht geklärt werden, da dies früher bei Ratten nicht beobachtet

wurde. Weitere Untersuchungen dazu erscheinen notwendig. Nach dem Abtrocknen wurden die Kollagenfaszien spröde und pergamentartig was bei manchen Tieren zu einem früheren Verlust der Faszie führte. Eine zusätzliche Fixierung mit Fibrinkleber konnte das Abfallen der Faszie auch nicht völlig verhindern, jedoch zeitlich verzögern.

Die Risiken, die sich mit der Komponente Fibrinogen des Fibrinklebers hinsichtlich der Übertragung von humanen Viruskrankheiten ergeben, werden sehr gegensätzlich beurteilt (ECKERT et al. 1986, MOSER et al. 1987). Zum persönlichen Schutz wurde deshalb der Fibrinkleber aus Hühnerplasma und Hühnerthrombokinasen hergestellt. Dabei waren Unterschiede in der Anwendung von selbsthergestelltem und käuflichem Fibrinkleber zu sehen. Der im Handel erhältliche Kleber läßt sich als dünner Film gleichmäßig auf die Wunde auftragen (ODAR 1987, SEELICH und REDL 1984). Die selbsthergestellten Komponenten mußten auf die Wunde aufgetropft und mit einer Dse über die Wundfläche verteilt werden. Es war somit schwieriger einen gleichmäßig dünnen Fibrinfilm zu erhalten. Dies kann durch das Sprayverfahren wesentlich vereinfacht werden (ODAR 1987).

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen konnte beobachtet werden, daß sich bei allen Wunden, mit oder ohne Auflage von Kollagenfaszien, Schorf bildete. Die Faszien kamen also im Gegensatz zu den Beobachtungen beim Säuger (MALLINGER und MEISSL 1985, ABT 1983) nicht mit Granulationsgewebe in Berührung. Die mikromorphologischen Befunde bestätigten dies: die Faszien der Behandlungsgruppen A und C lagen auf dem Schorf auf und wurden nicht zellulär infiltriert. Sie blieben

somit ohne Substanzverlust. Demnach konnte die Kollagenfaszie ihre Aufgabe, die Ausbildung von Granulationsgewebe zu fördern, nach diesem Befund scheinbar nicht erfüllen. Daß die Ausbildung des Granulationsgewebes trotzdem durch die Kollagenfaszien fördernd beeinflußt wurde, läßt sich aber anhand der planimetrischen Untersuchungen leicht nachweisen.

Die planimetrischen Ergebnisse demonstrieren den eigentlichen Vorteil der Verwendung von Kollagenfaszien zur Wundabdeckung. Die Durchschnittswerte zeigten, daß die Wundflächen der Gruppe ohne Behandlung wesentlich größer blieben, als die der mit Kollagenfaszien behandelten Tiere. Diese Beschleunigung der Reepithelialisierung wurde auch von MALLINGER und MEISSEL (1985) beschrieben.

Die histologische Auswertung bestätigte, daß bei den Behandlungsarten mit Faszie, ob mit oder ohne Fibrin schon ab dem 10. Tag p.op. Epithel über die Wundfläche gewachsen war. Bei der nur mit Fibrinkleber versorgten Gruppe war die Epithelisierung erst am 14. Tag p.op. vollständig abgeschlossen. Bei der Gruppe ganz ohne Wundversorgung war die Epithelisierung ebenfalls erst am 14.Tag p.op. beendet.

Die zentrale Rolle des Fibrins bei der Wundheilung konnte im Rahmen dieser Untersuchungen ebenfalls durch die planimetrischen Ergebnisse bestätigt werden, was am 16. Tag p.op. zu einem Vorsprung im Vergleich mit der unbehandelten Gruppe und auch zu der nur mit Kollagenfaszie versorgten Gruppe führte. Die rasche Wundflächenverkleinerung und Neuepithelisierung der Behandlungsarten mit Fibrinkleber wird dem günstigen Einfluß des Fibrins auf das Fibroblastenwachstum zugeschrieben (TUROWSKI 1979). BLUMEL et al. (1988) sehen

darüber hinaus die Vorteile in der Leitschienenfunktion des Fibringerüstes für Granulationsgewebe und Epithel.

Vorzeitige Auflösung des aufgetragenen Fibrins beim Säuger machten eine Verwendung von Fibrinolysehemmern wie Aprotinin (Trasylol^R) oder Trans-AMCHA (Ugurol^R) notwendig (HAAS et al. 1978, 1983, 1984; SEELICH und REDL 1980). Nach KORBEL (1985) ist die fibrinolytische Aktivität bei allen von ihm untersuchten Vogelarten jedoch so gering oder gar nicht ausgebildet, daß ein Zusatz von fibrinolysehemmenden Substanzen nicht notwendig wird.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der wundheilungsfördernden Einflüsse von Kollagen und Fibrin bei großflächigen Hautdefekten wurden bei 80 Haus-
tauben links und rechts des Brustbeins zwei kreisförmige Haut-
wunden gesetzt. Diese Wunden wurden wie folgt versorgt:

- A : mit Kollagenfaszie, die mit physiologischer NaCl-Lösung
 angefeuchtet auf die Wunde gelegt wurde.
- B : mit selbsthergestelltem Fibrinkleber, der die Wunde ver-
 siegelte.
- C : mit Kollagenfaszie, die mit selbsthergestelltem Fibrin-
 kleber auf die Wunde geklebt wurde.
- D : Keinerlei Wundversorgung.

Die Wunden wurden während des gesamten Versuchszeitraumes
makro- und mikromorphologisch untersucht.

Die Kollagenfaszien erwiesen sich als vorteilhafter Schutz
vor negativen, äußeren Einflüssen auf die Wundheilung. Sie
lagen wegen des sich ausbildenden Schorfes nicht direkt dem
Granulationsgewebe auf. Trotzdem zeigte die Verwendung von
Kollagenfaszien wie auch von Fibrinkleber eine Beschleunigung
des Wundheilungsprozesses. Darüber hinaus konnte gezeigt
werden, daß die Kombination von Kollagenfaszie und Fibrin-
kleber zusätzlich eine, wenn auch nur noch bescheidene, Be-
schleunigung der Wundflächenverkleinerung und Epithelisie-
rung bewirkte.

7 SUMMARY

Experimental investigation to compare the use of collagen foil and fibrin adhesive for promoting wound healing of areal skin defects as exemplified in the domestic pigeon (*Columba livia*, Gmel., 1789).

In order to assess and compare the effects of collagen and fibrin in promoting areal skin defects, two circular wounds were prepared on the left and right sides of the crista sterni of 80 domestic pigeons. These defects were treated as follows:

- A : collagen foil that had been moistened with physiological NaCl solution was applied to the wound.
- B : the wound was sealed with fibrin adhesive prepared by the author.
- C : collagen foil was glued to the wound with fibrin adhesive prepared by the author.
- D : No dressing whatsoever.

The wounds were examined macroscopically and histologically over the duration of the study.

The collagen foils proved to be a beneficial barrier against deleterious extrinsic effects on wound healing. Due to the developing scabs the foil was not in direct contact with the granulation tissue. Nevertheless, both the collagen foil and the fibrin adhesive accelerated the wound healing process. Moreover, it was shown that the combination of collagen foil and fibrin adhesive resulted in an, albeit very modest, ac-

celeration of epithelisation and a reduction in the size of the wound.

B RESUMEN

Ensayo comparativo experimental sobre el uso de fascias de colágeno y cola de fibrina para promover la cicatrización de heridas cutáneas extensas en la paloma (*Columba livia*, Gmel., 1789).

Para conocer las influencias cicatrizantes de colágeno y cola de fibrina aplicados en defectos cutáneos extensos se hicieron en cada lado del esternón dos heridas cutáneas circulares en 80 palomas.

Se aplicaron los siguientes tratamientos de las heridas:

A : Cubrir la herida con fascia de colágeno remojada con solución salina fisiológica.

B : Sellar la herida con cola de fibrina de elaboración propia.

C : Sellar la herida con fascia de colágeno conglutinándola con cola de fibrina de elaboración propia.

□

D : Ningún tratamiento.

Se examinaron las heridas durante todo el período de observación macro- y micromorfológicamente.

Las fascias de colágeno protegieron eficazmente las heridas contra influencias externas negativas a la cicatrización.

Debido a la formación de una costra no tenían contacto directo con el tejido de granulación. La aplicación de fascia de colágeno y también el uso de cola de fibrina acerbaron el proceso de cicatrización. Además se pudo mostrar, que la com-

binación de fascia de colágeno y de cola de fibrino hubo un efecto favorable complementario para acerbar la reducción de la extensión de la herida y la epitelización.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- ABI L. T. (1983): Experimentelle Untersuchung zur Versorgung grossflächiger Hautdefekte an gerinnungsgesunden und gerinnungsgestörten Tieren mittels Fibrinklebung und kollagenen Wundauflagen.
Med. Diss. München
- AHMAD N., DUKE B., AGARWAL G. P., DUKE R. (1979): Fibrinolysis in the Pigeon (*Columba livia*).
Thrombosis and Hämostasis, 955-958
- AKRAMI R., KALMAR P., POKAR H., TILSNER U. (1978): Abdichtung von Kunststoffprothesen beim Ersatz der Aorta im thorakalen Bereich.
Thoraxchir. 26, 144-147
- AKUAMOA-BOATIENG E., WIERICH W., RICHTER T., BOHMER J. (1984): Klinische Anwendung des Fibrinklebersystems zur Fixierung von Hauttransplantaten, insbesondere im Gesichtsbereich. In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- ALLEN B. U. (1972): Fibrinolysis in the Domestic Chicken (*Gallus domesticus*).
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica 27, 644-648
- ARCHER R. K. (1971): Blood Coagulation. In: Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl Vol II, BELL D. J. and FREEMANN B. M. (Ed)
Academic Press London, New York

- ARMSTRONG R. B., NICHOLS J., PACHANCE J. (1986): Punch biopsy wounds treated with Monsel's solution or a collagen matrix. A comparison of healing.
Arch. Dermatol. 126, 546-549
- ASCHERL R., SIEMBERGER A., LECHNER F., PLAUMANN L., RUPP G., MACHKA K., ERHARDT W., SORG K.-H., BLUMEL G. (1986): Behandlung der chronischen Osteomyelitis mit einem Kollagen-Antibiotika-Verbund. Vorläufige Mitteilung. Unfallchirurgie 12, 125-127
- BARNES M. J. (1982): The collagen-platelet interaction.
In: Collagen in health and disease, WEISS J. B. und JAYSON M. I. U. (Hrsg)
Churchill Livingstone, Edinburgh, 179-197
- BENDER H. G., BECK L. (1981): Möglichkeiten zur Reduktion der Komplikationen bei erweiterten gynäkologischen Krebs-Operationen.
Sonderdruck Vortrag 90. Tagung Nordwestdeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Lübeck-Travemünde Nov 81
- BENFER J., STRUCK H. (1972): Förderung der Frakturheilung durch lokale Kollagenapplikation.
Dtsch. med. Wschr. 97, 523-524
- BERGEL S. (1909): Über Wirkungen des Fibrins.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 35, 663-665
- BERTONE A. L., SULLINS K. E., STASHAK I. S., NORRDIN R. W. (1985): Effect of wound location and the use of topical

collagen gel on exuberant granulation tissue formation and wound healing in the horse and pony.

Am J Vet Res 46, 1438-1444

BLUMEL G., ASCHERL R., GEISSDÖRFER K., SCHÄFER G. (1988):

Experimentelle Untersuchungen zur Fibrinklebung bei Verbrennungswunden. In: Fibrinklebung in der Verbrennungschirurgie - Plastischen Chirurgie, ZELLNER P. R. (Hrsg)

Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo

BODEMANN Th. M. (1985): Tierexperimentelle Untersuchung

Über die zusätzliche Nahtsicherung von Kolon Anastomosen durch Fibrinkleber und Kollagenvlies.

Med. Diss. FU Berlin

BRÄNDSTEDT S., FRANK F., OLSON P. S. (1980): The Fibrinnet

Formed in a Wound Appears to Act As a Scaffold For Migrating Fibroblasts.

Eur. Surg. Res. 12, 18-21

BRAUN F., HENNING K., HOLLE J., KOWAC W., RAUCHENWALD K.,

SPÄGLER H. P., URLESBERGER H. (1977): Erfahrungen mit einem biologischen Klebesystem (Fibrin) bei Versorgung von Nierenparenchymwunden.

Zbl Chirurgie 102, 1235-1246

BRUHN H. D., CHRISTOPHERS E., POHL J., SCHOEL G. (1979): Regu-

lation der Fibroblastenproliferation durch Fibrinogen/ Fibrin, kälteunlösliches Globulin und Faktor XIII.

BUDDECKE E. (1978): Pathobiochemie

W. de Gruyter Verlag, Berlin-New York

BUSCHMANN W. (1982): Wiederherstellung einer weitgehend
klaren Linse nach perforisierender Verletzung.

Klin. Mbl. Augenheilk. 181, 487-489

BUSCHMANN W., STEMBERGER A., BLUMEL G., LEYDHECKER W. (1984):

Fibrinklebung und antifibrinolytische Nachbehandlung
von Bindehautwunden.

Klin. Mbl. Augenheilk. 184, 185-188

CRONKITE E. P., LOZNER E. L., DEAUER J. M. (1944): Use of
Thrombin and Fibrinogen in Skin Grafting.

JAMA 124, 976-978

DICKMEISS B., HAUENSTEIN H., SCHETTLER D. (1985): Knochen-
defektfüllung mit Humanfibrinkonzentrat bei grossen
Kieferzysten.

Dtsch. zahnärztl. Z. 40, 653-656

DUSPIVA W. (1978): Neue Erkenntnisse zur Anastomisierung
durchtrennter peripherer Nerven.

Fortschr. Med. 96, 2214-2218

ECKERT P., HÄRING R., SATTER P., ZWANK L. (1986): Fibrin-
klebung, Indikation und Anwendung.

Urban Schwarzenberger: München, Wien, Baltimore

EDINGER D., HEINE W. D., MÜHLING J., SCHRÖDER F., WILL CH.

(1980): Pathohistologie der Wundvereinigung mit Fibrin-

kleber (eine tierexperimentelle Studie).

Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4, 166-171

EDINGER D., HAMMER U. (1982): Zur klinischen Anwendung der
Fibrinklebung im Mund-,Kiefer-,Gesichtsbereich.

Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 6, 51-56

EFIMOV E. A. (1969): Healing of skin wounds in birds.

Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny 68,
102-105

EFIMOV E. A. (1971): Completeness of regeneration during
healing of skin wounds in birds.

Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny 72,
102-105

TM

GONZALES-TIRADO C. (1987): The use of Epi-LockTM, a semi
occlusive dressing on a deep wound in a Blue Peacock
(Pavo Cristatus).

Proceedings First International Conference on Zoological
and Avian Medicine 1987, Omnipress Madison Wisconsin,
273-276

GOODSON W. III, KOHN D.C., HUNT T. K., et al. (1976):

Augmentation of some aspects of wound healing by a
"skin respiratory factor".

J. Surg. Res. 21, 125-129

GOOS U. (1986): Experimentelle Untersuchungen zur Anwendung
eines neuen Fibrinklebers.

Med. Diss. Münster

- GRIMINGER P. (1986): Blood Coagulation. In: Avian Physiology
Fourth Edition, STURKIE P. D. (Ed)
Springer Verlag, New York
- GYLSTORFF J., GRIMM F. (1987): Vogelkrankheiten
Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart
- HAAS S., WRIEDT-LUBBE J., BLUMEL G. (1978): Mechanismus der
Fibrinolyseaktivierung und der Fibrinolysehemmung.
Med. Welt 29, 209-211
- HAAS S., STEMBERGER A., ERHARDT W., WEICHENMEIER J., DUSPIVA
W., IPPISCH A., WEIDRINGER J. W., FRITSCHKE H.-M.,
BLUMEL G. (1983): Einfluß lokal applizierter Gerin-
nungsfaktoren (Fibrinkleber) auf die Wundheilung. Ex-
perimentelle Untersuchungen über den Zusatz von Fi-
brinolyseinhibitoren am Modell der Nervenklebung und
der thermischen Hautschädigung.
Hämostaseologie 1, 33-39
- HAAS S., STEMBERGER A., DUSPIVA W., WEIDRINGER J. W.,
IPPISCH A., BLUMEL G. (1984): Zur Frage des Inhibitor-
zusatzes bei der Fibrinklebung. In: Fibrinklebung,
SCHEELE J. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- HEIMBURGER N. (1986): Grundlagen der Blutgerinnung. In: Fi-
brinklebung: Indikation und Anwendung, ECKERT P.,
HARING R., SATTER P., ZWANK L. (Hrsg)
Urban und Schwarzenberger: München, Wien, Baltimore

- HEINE W. D., EDINGER D. (1984): Wundheilung der Haut nach Fibrinklebung-Histopathologische Untersuchungen.
In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- HENNING K., RAUCHENWAL K., URLESBERGER H. (1977): Anwendung eines Fibrinklebers in der Nierentraumatologie.
Helv. chir. Acta 44, 329-332
- HENNING K. (1985): Nierenparenchymchirurgie mit Fibrinklebung.
In: Fibrinklebung in der Urologie, MELCHIOR H. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- HERNANDEZ-RICHTER H. J., STRUCK H. (1970): Die Wundheilung
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- HERNANDEZ-RICHTER H. J., STRUCK H. (1971): Neuere Vorstellungen zur Theorie der Wundheilung.
Hippokrates 42, 332-345
- HÖRMANN H., KUHN K. (1977): Das Zusammenspiel von humoralen Faktoren, extrazellulärer Matrix und von Zellen bei der Wundheilung.
Fortschr. Med. 95, 1299-1304
- JOCHIMS R. (1962): Das hämorrhagische Syndrom beim Kuhn.
Vet Med Diss TH Hannover
- KAESER A., DUM N. (1988): Grundlegende Aspekte der Fibrinklebung. In: Fibrinklebung in der Verbrennungschirurgie-Plastischen Chirurgie, ZELLNER P. R. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

KAPLAN J. Z. (1984): Acceleration of wound healing by a live yeast cell derivative.

Arch. Surg. 119, 1005-1008

KASTNER K.-H. (1985): Vergleichende Tierexperimentelle Untersuchung über das Verhalten von synthetischen Hautersatzmaterialien und lyophilisierter Schweinehaut auf frischen und älteren Defektwunden.

Med Diss Würzburg

KESSLER B., ARNDT M., ZIMMERMANN R.E. (1984): Erprobung neuartiger Klebevarianten im Tierexperiment. In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)

Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York Tokyo

KORBEL R. (1985): Untersuchungen zum gewebeständigen Fibrinolyse-System einiger Vogelspezies: Plasminogenaktivatoren und Plasmininhibitoren.

Vet Med Diss München

KUHLWEIN A. (1984): Wundversorgung nach Dermatotomie von Tätowierungen mit einem Fibrinkleber.

Akt. Dermatologie 10, 229-231

LIJNEN H. R., COLLEN D. (1983): Molecular mechanism of fibrinolysis. In: Fibrinolytic therapy, TRUBESTEIN G., ETZEL F. (Eds)

F. K. Schattauer Verlag: Stuttgart, New York

LINDNER J. (1972): Die posttraumatische Entzündung und Wundheilung. In: Handbuch der plastischen Chirurgie, Vol I,

GOHRBANDT E. et al. (Hrsg)

W. de Gruyter Verlag, Berlin-New York

LINDNER J., HUBER P. (1983): Zur Morphologie und Biochemie
der Wundheilung: eine Übersicht.

Hämostaseologie 1, 8-40

LOPACIUK S., BYKOWSKA K., KACZANOWSKA J., STACHURSKA J.,
JELENSKA M., KOPEC M. (1979): Effects of neutral
proteases of human granulocytes on factor XIII and
Fibrinogen.

Thromb. Haemost. 42, 228

LUCAS A. M. (1972): Avian Anatomy - Integument, Part II
Washington

MALLINGER R., MEISSL G., REICH M. E. (1985): Collagen fascia
as wound dressing in burns.

The Bulletin and Clinical Review of Burn Injuries II/4

MALLINGER R. und MEISSL G. (1985): Kollagen-Faszie als Wund-
abdeckung.

Sonderdruck Vortrag 23. Jahrestagung der Österreich-
ischen Gesellschaft für plastische Chirurgie, Salzburg
Okt 85

MATRAS H. (1970): Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräpa-
rate auf Kontinuitätstrennungen der Rattenhaut.
Österreichische Zeitschrift für Stomatologie 67, 338-
358

- MATRAS H., DINGES H. P., LASSMANN H., MAMMOLI B. (1972):
 Zur nahtlosen interfaszikulären Nerventransplantation
 im Tierexperiment.
 Wien. Med. Wochenschr. 122, 517
- MATRAS H., LASSMANN H., MAMMOLI B. (1976): Zur Klebung von
 Nerven Anastomosen mit Gerinnungssubstanzen.
 Fortgeschr. Med. Kiefer-Gesichtschir. 20, 112-114
- MATRAS H., JESCH W., KLEITER G., DINGES H. P. (1978):
 Spinale Duraklebung mit "Fibrinkleber".
 Wiener klinische Wochenschrift 90, 419-425
- MEHNER A., HARTFIEL W. (1983): Handbuch der Geflügelphysio-
 logie I
 Fischer Verlag, Jena
- MEYER H. (1969): Untersuchungen über die Blutgerinnung des
 Huhnes unter besonderer Berücksichtigung der Infekt-
 iösen Bursitis.
 Vet Med Diss Gießen
- MOHR H.-J. (1967): Wundheilung und Wundheilungsstörungen.
 Hippokrates 38, 125-131
- MOSER S., NEUMANN M., CERWENKA R., EDER G., BAUMGARTEN K.
 (1987): Ergebnisse einer randomisierten, kontrollier-
 ten Studie zur Infektionssicherheit eines Zweikompo-
 nenten-Fibrinklebers. In: Fibrinklebung in der Frauen-
 heilkunde und Geburtshilfe, KUBLI F., SCHMIDT W.,
 GAUWERKY J. (Hrsg)
 Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London,

Paris, Tokyo

MOTSCHWILLER E. (1985): Neues Prinzip für Wundverbände.
Klinik Journal 3, 42

MÜLLER F. (1963): Untersuchungen zur II. und III. Phase der
Blutgerinnung beim Kuhn.
Vet Med Diss München

NICKELMANN M., ZIEDLER K., MARX G., ROIT M. (1974): Beson-
derheiten der Blutgerinnung des Geflügels.
Monatshefte für Veterinärmedizin 29, 149-153

ODAR J. (1987): Fibrinklebetechniken. In: Fibrinklebung in
der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, KUBLI F., SCHMIDT
W., GAUWERKY J. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London,
Paris, Tokyo

ODAR J., SCHWARZ H. (1988): Applikationstechniken bei der
Fibrinklebung. In: Fibrinklebung in der Verbrennungs-
Plastischen Chirurgie, ZELLNER P. R. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London,
Paris, Tokyo

PAAR O., BERNETT P. (1984): Therapie der Achillessehnenruptur
beim Sportler.
Fortschr. Med. 102, 1106-1108

QUICK A. J. (1938): The Nature of the Bleeding in Jaundice.
J. Amer. Med. Ass. 110, 1658-1662

- REDL H., SCHLAG G. (1986): Fibrin Sealant and Its Modes of Application. In: Fibrin Sealant in Operative Medicine: Otorhinolaryngology Vol. 1, SCHLAG G., REDL H. (Hrsg) Springer Verlag: Berlin, Heidelberg
- REDL H., SCHLAG G. (1987): Die Bedeutung des Fibrins für die Wundheilung. In: Fibrinklebung in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, KUBLI F., SCHMIDT W., GAUWERKY J. (Hrsg) Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo
- REMBERGER K., HUBNER G. (1979): Experimentelle Untersuchungen über Zell- und Gewebsreaktionen nach Implantation von xenogenem Kollagenschaum. Res. Exp. Med. (Berl) 175, 67-69
- RIEGE W., KOHNLEIN H.-E. (1978): Kollagen Ulies. Eine neue Möglichkeit der Blutstillung in der Chirurgie Chirurg 49, 246-247
- ROBSON M. C., KRIZEK I. J., KOSS N. (1973): Amniotic membranes as a temporary wound dressing. Surg. Gynecol. Obstet. 136, 904
- ROSS R. (1969): Wound Healing. Scientific American 220, 40-51
- RUHL H. (1981): Beitrag zur Erprobung des Fibrinklebers: Anwendung im Tierexperiment bei Mittellohoperationen. Med Diss Erlangen-Nürnberg

SANDRITTER W., THOMAS C. (1986): Histopathologie; Lehrbuch
und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen
Pathologie.

Schattauer Verlag: Stuttgart, New York

SCHEELE J., HERZOG J., MUHE E. (1978a): Anastomosensicherung
am Verdauungstrakt mit Fibrinkleber, Nahttechnische
Grundlagen, experimentelle Befunde, klinische Erfahr-
ungen.

Zbl. Chir. 103, 1325-1336

SCHEELE J., MUHE E., WOPFNER F. (1978b): Fibrinklebung, eine
neue Behandlungsmethode beim persistierenden und rezi-
divierenden Spontanpneumothorax.

Chirurg 49, 236-243

SEELICH T., REDL H. (1980): Theoretische Grundlagen des
Fibrinklebers. In: Fibrinogen, Fibrin und Fibrin-
kleber, SCHIMPF K. (Hrsg)

Schattauer Verlag Stuttgart, New York

SEELICH T., REDL H. (1984): Applikationstechniken. In: Fi-
brinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)

Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

SHANNA S. (1985): Amniotic membrane is an effective burn
dressing material.

Jpn. J. Surg. 15, 140-143

SPÄGLER H. P., HOLLE J., KOVAC W., SPÄGLER H. (1975):

Die Verklebung experimenteller Leberverletzungen
mittels hochkonzentriertem Fibrin.

- SPÄGLER H. P. (1976): Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII. Wiener Wochenschrift 88, 3-18
- SPIELER G., FISCHER M., STEMBERGER A., FRITSCH H. M., MEIERHOFER J. N., HAAS S., BLUMEL G. (1980): Fibrinklebung nach ausgedehnten Leberparenchydefekten. Ein neues Verfahren in der Leberchirurgie. In: Experimentelle und klin. Hepatologie Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York
- SPIELER G., TURK R., STEMBERGER A., BLUMEL G. (1984): Organerhaltende und gewebeschonende Möglichkeiten in der Leber- und Milzchirurgie - Experimentelle Untersuchungen. In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg) Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- SPIELER G. (1988): Der Fibrinkleber in der Plastischen Chirurgie. In: Fibrinklebung in der Verbrennungschirurgie- Plastischen Chirurgie, ZELLNER P. R. (Hrsg) Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo
- SPRINGORUM H.-W. (1985): Die Verwendung von Kollagenfolien zur Überbrückung von Defekten des Gleitgewebes bei Achillotenotomien und Achillessehnenrupturen. Akt. Traumatol. 15, 120-121
- STÄNDL O. (1979): Spalthautklebung in der Kopf-Hals-Chirurgie. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 38

- STAINDL O. (1982): Fibrinkleber in der Dermato-Chirurgie.
Zeitschrift für Hautkrankheiten 57, 721-733
- STAINDL O. (1984): Fibrinklebung bei der Rekonstruktion von Weichteildefekten nach Tumorresektion. In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- STEMBERGER A., FRITSCHKE H.-M., PRIMBS P., BLUMEL G. (1978): Fibrinogenkonzentrate und Kollagenschwämme zur Gewebeklebung.
Med. Welt 29, 720-724
- STEMBERGER A., WRIEDT-LOBBE I., FRITSCHKE H. M., JAKOB H., BLUMEL G. (1980): Biochemische und physiologische Aspekte der Fibrinklebung. In: Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber, SCHIMPF K. (Hrsg)
Schattauer Verlag Stuttgart, New York
- STEMBERGER A., ASCHERL R., ERHARDT W., HALLER W., MACHKA K., BLUMEL G. (1983): Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung von Osteomyelitiden mit resorbierbaren biologischen antibiotikagetränkten Arzneistoffträger. In: Chirurgisches Forum '83 für exper. und klinische Forschung, SCHREIBER H. W. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg
- STEMBERGER A., BLUMEL G. (1984): Theoretische Aspekte der Fibrinklebetechnik. In: Fibrinklebung, SCHEELE J. (Hrsg)
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
- STEMBERGER A. (1987): Persönliche Mitteilung

- STETTENHEIM P. (1972): The Integument of Birds. In: Avian Biology Vol II, FARNER D. S., KING J. R., PARKES K. C. (ED.)
Academic Press New York, London
- STUBINGER B., FRITSCHKE H. M., MEYER-BUSCHKE G., RUPP N.,
PROSCHKA G. W., BLUMEL G. (1982): Klinische Erfahrungen mit der "Spongiosa-Fibrinkleber-Plombe". In: Fibrinkleber in der Orthopädie und Traumatologie, 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- TAVIS M. J., HARNEY J. H., THORNTON J. W. and BARTLETT R. H. (1975): Modified collagen membrane as a skin substitute: preliminary studies.
J. Biomed. Mater. Res. 9, 285-301
- THIES H. A. (1957): Menschliche und tierische Gewebsthrombokinasen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- TUROWSKI G., SCHADI M., BARTHELS M., DIEHL U., POLIWODA H. (1979): Unterschiedlicher Einfluß von Fibrinogen und Faktor XIII auf das Wachstum von Primär- und Kulturfibroblasten.
Blut 38, 65
- WEIDAUER H. (1982): Frontobasale Frakturen - Ihre Bedeutung für den Allgemeinarzt.
Z. Allg. Med. 58, 376-382

WEINGUT N. (1980): Die Resorption eines Kollagenschwammprä-
parates und eines Gelatineschwammpräparates im Mittel-
ohr beim Kaninchen.

Dent. Med. Diss. Tübingen

WITZKE G. (1981): Das hämostatische Gleichgewicht: Gerinnung,
Fibrinolyse und Inhibitoren.

Lab. Med. 5, 191-197

YOUNG J. Z., MEDAWAR P. B. (1940): Fibrin Suture of Peri-
pheral Nerves.

The Lancet II, 126-128

10 ANLAGEN

Ergebnisse der Flächenmessung und der makroskopischen Begutachtung der Wunden.

Legende:

- A 1-25 Wundversorgung mit physiol. 0,9 %-iger NaCl-Lsg
angefeuchteter Kollagenfaszie
- B 1-25 Wundversorgung mit selbsthergestelltem Fibrinkleber
- C 1-25 Wundversorgung mit geklebter Kollagenfaszie
- D 1-25 Keinerlei Wundversorgung
-
- a Wunde nicht vollständig von der Faszie bedeckt
- b Eine Ecke der Faszie lose
- c Faszie zum Teil abgerissen; weiße Auflagerungen auf dem
Wundschorf sichtbar
- d Faszie vollständig losgelöst; weiße Auflagerungen auf
dem Wundschorf sichtbar
- e Wundschorf vom Wundrand abgerissen
- f Wundschorf abgegangen; Wunde mit Epithel bedeckt
- g Frisches Epithel verletzt; neuer Schorf gebildet.
Dieser Schorf fällt meist innerhalb zweier Tage ab
- h Wunde zur Narbe abgeheilt; Flächendurchmesser $< 1 \text{ mm}^2$
(0,5 mm x 0,5 mm x 3,14)
- i Taube liegt meist auf den Wunden und reißt deshalb immer
wieder die Wundränder ab, so daß die Wundfläche groß blieb.
- j Wundkontraktion verkleinert die Wundfläche, der Schorf
fällt erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums ab.
- k Die Wundfläche bleibt groß, da der Wundrand keinen Anschluß
an die ursprüngliche Fläche mehr findet. Jeden Tag bildet

sich neuer Schorf, der am 13. Tag p.op. ganz abfällt
und Granulationsgewebe sichtbar werden läßt.

Wundflächen in mm²

Tage p.op.	A 01 ⁱ⁾	A 02 ⁱ⁾	A 03	A 04	A 05	A 06	A 07
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	102,64	145,90	181,84 ^{q)}	173,20 ^{b)}	124,41 ^{g)}	113,18	131,95
02	100,73	145,77	159,04	164,93	115,23	110,44	119,58
03	99,24	144,63	149,57 ^{g)}	158,24	113,33	100,16	114,56
04	98,49	144,63	145,20	128,68	112,31	99,35	113,75
05	99,24	144,63	146,24	124,68	110,58	107,44	113,75
06	99,24	144,63	143,14	122,65	110,58	107,44	113,44
07	99,24	144,63	129,31	122,65	107,99	107,44	113,44
08	106,03	140,64 ^{g)}	127,63	122,65	101,32	106,50	117,90
09	106,03	142,94	123,54	59,38	101,32	106,50	117,90
10	106,03	142,94	117,86	41,47 ^{fi)} g)	101,32	106,50	117,90
11	106,03	142,94	117,86	35,63	114,87 ^{g)}	106,50	117,90
12	106,03	142,94	117,86	24,74	114,87	106,50	117,90
13	106,03	142,94	117,86	14,37	15,54 ^{fi)}	106,50	94,17 ^{fi)}
14	106,03	142,94	117,86	15,17	10,75	27,49 ^{fi)} g)	47,78 ^{g)}
15	106,03	142,94	117,86	9,75	4,34	26,94	44,11
16	106,03	142,94	66,92	7,78	< 1 ^{h)}	21,04	39,09
17	106,03	142,94	42,41	< 1 ^{h)}	< 1	14,03	30,66
18	106,03	142,94	32,99	< 1	< 1	6,83	20,07
19	106,03	142,94	32,63	< 1	< 1	< 1 ^{h)}	17,59
20	106,03	142,94	22,05 ^{fi)}	< 1	< 1	< 1	17,59
21	106,03	143,01	13,85	< 1	< 1	< 1	14,14

Wundflächen in mm²

Tage p. op.	A 08	A 09	A 10	A 11	A 12	A 13	A 14
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	116,21	109,96	103,63	137,60 ^{b)}	169,21	84,20	162,58 ^{b)}
02	115,13	109,17	108,93	145,77 ^{b)}	164,18	79,17	146,24
03	106,81	104,46	101,49	131,41	160,50	78,54	134,50
04	102,22	103,36	100,77	130,06	189,00 ^{c)}	78,54	116,87 ^{d)}
05	100,80	104,83	100,77	121,18	187,52	113,88	108,97
06	98,99	104,83	100,77	121,18	190,22	131,19	103,37
07	98,99	118,99 ^{e)}	100,77	120,95	186,94	128,26	97,55
08	102,22	119,58	101,16	120,95	186,94	126,45	70,69
09	102,22	119,85	101,16	111,64	168,59 ^{d)}	76,97 ^{f)}	68,58
10	102,22	111,97	101,16	111,64	154,99	45,63 ^{g)}	65,66
11	102,22	104,97	101,16	56,55 ^{f)}	149,07	26,35	32,04 ^{f)}
12	102,22	104,79	101,16	49,01	149,07	18,14	26,39
13	78,54 ^{f)}	42,10 ^{f)}	101,16	45,08	149,07	18,14	15,87
14	52,12	35,81	41,23 ^{f)}	38,33	149,07	28,27	15,55
15	40,15	36,45	40,13	28,27	77,90 ^{f)}	28,27	13,20
16	39,58	30,40	32,99	24,74	49,48	20,40	13,20
17	17,77	22,12	29,14	29,22	48,38	17,22	10,68
18	16,54	19,56	29,14	29,22	42,41	16,49	8,55
19	16,02	19,09	23,72	20,26	42,41	15,39	< 1 ^{h)}
20	16,02	26,73 ^{g)}	18,69	17,77	32,52	15,39	< 1
21	15,71	35,34	11,22	7,92	22,48	9,90	< 1

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	A 15	A 16	A 17	A 18	A 19	A 20	A 21
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	126,61	123,54	153,94	117,62	139,97	102,26	142,03
02	146,91 ^g	121,59	152,82	112,90 ^g	132,72	95,03	137,84 ^g
03	127,63	119,22	149,50	111,21	122,71	94,08	136,85
04	113,47	117,50	142,94	108,43	126,61 ^g	93,46	136,85
05	112,31	117,50	142,94	105,61	126,48	92,36	134,78
06	109,72	117,50	159,44 ^d	101,95	125,35	92,36	131,71
07	109,72	128,26	159,44	99,35	125,35	92,36	126,68
08	109,72	124,25	159,44	99,35	120,64	92,36	119,77
09	109,72	120,95	149,23	61,58 ^d	103,67 ^d	92,36	116,90
10	109,72	120,95	142,94	58,66	103,67	72,19 ^f	116,90
11	45,95 ^f	120,95	142,94	58,66	103,67	28,94 ^g	42,16 ^{f,g}
12	33,38	27,80 ^{f,g}	142,94	56,36	47,12 ^f	24,91	32,20
13	32,20	25,07	69,27 ^{f,g}	56,36	47,12	19,63	30,19
14	27,90	22,05	36,44	20,04 ^f	26,70	19,63	25,53
15	24,55	21,65	32,23	12,57	23,68	19,63	16,65
16	31,38	19,59	36,61	7,54	18,69	20,01	12,79
17	29,90	16,49	19,97	5,51	15,55	19,44	11,55
18	25,33	15,08	19,46	4,40	13,89	13,90	11,55
19	21,99	15,12	14,84	< 1 ^h	12,65	15,71	< 1 ^h
20	19,24	13,62	14,84	< 1	8,91	10,84	< 1
21	15,83	9,90	11,00	< 1	7,85	10,84	< 1

Tage p.op.	Wundflächen in mm ²				Ø Fläche A (n=23)		
	A 22	A 23	A 24	A 25		A _{n=23}	
00	176,72	176,72	176,72	176,72		176,72	
01	134,28	158,92	152,13	106,30 ^d		133,27	
02	131,15	159,04	124,82	68,64		127,91	
03	100,50	153,94 ^d	120,87	67,15		121,18	
04	131,55	153,94	118,75	63,76		118,58	
05	100,50	153,94	143,49 ^d	59,57		119,99	
06	129,36	153,94	142,35	58,12		120,42	
07	126,55	145,14	127,55	30,79 ^f		117,50	
08	126,55	145,14	107,82	28,27 ^g		114,67	
09	126,55	142,75	98,96	19,97		104,36	
10	63,61 ^f	135,37	98,96	17,28		96,46	
11	52,78	135,37	52,15 ^f	8,66		80,75	
12	47,78	135,37	32,99	6,03		70,41	
13	26,72	74,22 ^f	22,89	4,16		52,45	
14	24,60	52,07	23,31	8,04		37,61	
15	22,32	43,98	20,03	8,04		30,99	
16	22,32	38,49	11,04	3,63		24,72	
17	30,63	38,49	9,62	< 1 ^h		20,05	
18	19,79	38,49	9,05	< 1		17,18	
19	19,79	33,18	8,25	< 1		14,53	
20	15,52	27,80	7,78	< 1		12,65	
21	10,48	23,96	7,78	< 1		10,16	

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	B 01 ^j	B 02	B 03	B 04 ^j	B 05	B 06 ^j	B 07
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	126,65	82,70	112,64	138,80	108,86	131,00	128,43
02	114,98	99,16	119,37	139,97	110,19	134,95	118,32
03	103,80	87,46	113,25	136,88	108,38	125,84	107,51
04	91,61	87,61	108,15	127,58	97,59	109,96	111,21
05	86,56	86,09	107,82	122,65	94,12	106,81	113,10
06	82,47	86,98	107,0	122,72	107,44	111,64	112,16
07	82,47	87,86	107,21	112,16	106,50	111,64	108,39
08	81,71	83,20	107,21	103,87	109,28	111,64	102,04
09	40,68	81,43	103,92	91,69	94,17	103,67	97,63
10	26,70	65,74	95,82	80,91	89,92	96,10	89,06
11	21,55	32,04	95,82	69,39	37,38 ^{fj}	76,97	81,71
12	11,34	26,41	74,55	58,08	28,59	61,26	80,91
13	10,18	12,57 ^{fj}	74,55	49,40	16,49	61,26	80,91
14	8,29	8,29	74,55	48,07	11,34	51,84	80,91
15	8,25	4,71	68,09	27,52	7,54	51,67	38,49 ^{fj}
16	7,07	< 1 ^{h)}	68,09	19,64	7,30	51,67	30,68
17	5,69	< 1	64,89	12,25	< 1 ^{h)}	54,17	20,03
18	2,14	< 1	64,89	11,00 ^{fj}	< 1	54,17	14,84
19	1,23	< 1	22,09 ^{fj}	6,93	< 1	47,12	12,70
20	< 1	< 1	12,65	< 1 ^{h)}	< 1	31,34	9,90
21	< 1	< 1	12,10	< 1	< 1	23,09	< 1 ^{h)}

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	B 08	B 09	B 10	B 11	B 12	B 13	B 14
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	97,08	118,75	158,30	123,54	196,07	144,66	126,04
02	109,33	123,21	158,30	124,41	189,82	131,40	124,19
03	88,12	116,16	156,07	120,64	187,24	121,39	124,41
04	89,89	119,44	147,41	114,79	172,87	123,56	110,55
05	86,46	113,22	147,41	106,03	171,53	110,93	103,14
06	82,47	110,09	138,93	106,03	168,93	106,19	101,79
07	81,64	110,58	138,93	106,03	151,11	106,38	98,93
08	80,05	107,21	138,93	36,69 ^{f)}	125,54	107,73	94,01
09	80,05	101,32	138,93	31,02	105,57	107,73	62,28
10	80,05	93,90	135,80	29,00	95,59	106,50	27,90 ^{f)}
11	80,05	93,90	135,80	27,88	95,59	106,50	17,62
12	78,54	81,49	30,07 ^{f)}	18,85	61,83 ^{f)}	106,50	15,55
13	78,54	81,49	12,82	18,85	43,05	54,11 ^{f)}	8,95
14	78,54	18,54 ^{f)}	12,82	16,96	34,56	40,13	7,04
15	23,56	18,03	15,39	16,96	34,56	38,49	7,04
16	25,53	19,64	19,63	16,86	29,14	22,06	< 1 ^{h)}
17	22,71	21,99	19,63	13,67	29,14	17,28	< 1
18	16,97	9,30	17,28	4,71	28,42	17,28	< 1
19	17,59	4,95	9,74	< 1 ^{h)}	19,64	16,49	< 1
20	16,96	4,56	< 1 ^{h)}	< 1	19,64	16,49	< 1
21	15,71	< 1 ^{h)}	< 1	< 1	15,33	15,71	< 1

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	B 15	B 16	B 17	B 18	B 19	B 20	B 21
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	123,69	110,05	118,75	117,69	95,82	159,07	134,15
02	114,98	113,80	112,31	118,14	102,97	132,89	132,45
03	106,58	116,90	112,31	102,10	92,13	125,14	125,59
04	112,16 ^{e)}	106,50	105,75	106,58 ^{e)}	87,09	133,14 ^{e)}	116,90
05	99,35	105,56	106,58	103,67	80,11	132,69	114,96
06	101,79	106,26	105,56	110,13	79,33	146,08	105,68
07	98,96	107,23	120,64 ^{g)}	109,29	78,54	137,16	104,76
08	97,31	104,68	101,79	108,39	62,20	135,48	104,76
09	92,30	95,33	84,94	106,50	50,89	127,89	104,76
10	92,30	80,09	83,32	106,50	36,03 ^{fi)}	87,97	104,76
11	89,06	68,64	80,12	106,50	22,62	61,58 ^{fi)}	96,49
12	35,34 ^{fi)}	17,28 ^{fi)}	28,27 ^{fi)}	106,50	16,49	37,75	57,18 ^{fi)}
13	20,85	12,25	22,83	96,76	14,15	25,53	10,13
14	15,46	8,88	19,24	96,76	11,62	22,62	9,42
15	9,80	5,89	11,82	79,62 ^{fi)}	7,46	22,62	10,56
16	5,18	7,07	10,60	60,19	< 1 ^{h)}	14,95	10,56
17	4,71	< 1 ^{h)}	7,30	47,43	< 1	15,29	10,47
18	< 1 ^{h)}	< 1	< 1 ^{h)}	47,91	< 1	15,94	10,47
19	< 1	< 1	< 1	28,85	< 1	11,27	7,09
20	< 1	< 1	< 1	29,85	< 1	< 1 ^{h)}	6,28
21	< 1	< 1	< 1	29,85	< 1	< 1	6,28

Tage p. op.	Wundflächen in mm ²				Ø Fläche B (n=25)	
	B 22	B 23	B 24	B 25		B _{n=25}
00	176,72	176,72	176,72	176,72		176,72
01	106,03	157,42	134,58	167,03		128,71
02	108,80	156,14	151,98	176,72		128,75
03	104,71	143,13	134,38	172,03		121,29
04	105,71	151,73	136,66	169,72		117,77
05	98,96	150,66	143,35 ^g	168,56		114,41
06	93,73	151,75	139,97	169,72		114,19
07	92,68	136,85	134,78	162,73		111,74
08	24,50 ^{fi}	136,85	134,78	162,73		102,14
09	22,22	136,85	133,74	160,88		94,26
10	22,22	136,85	128,82	151,68		85,74
11	22,15	136,85	121,59	151,68		77,18
12	22,03	136,85	121,59	151,68		58,60
13	15,08	136,85	68,49 ^{fi}	69,40 ^{fi}		43,82
14	15,08	136,85	62,49	45,08		37,42
15	15,08	31,57 ^{fi}	36,85	57,81		25,98
16	12,88	28,27	29,22	41,22		21,20
17	12,88	28,75	29,22	37,23		19,15
18	7,55	18,85	23,56	31,02		16,07
19	< 1 ^h	17,67	23,56	28,18		11,29
20	< 1	15,71	22,78	25,73		8,88
21	< 1	9,80	18,35	25,73		7,35

Tage p.op.	Wundflächen in mm ²						
	C 01	C 02	C 03	C 04	C 05	C 06	C 07
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	155,20	100,29	87,32	110,74	125,66 ^{b)}	101,79	92,28
02	156,81	101,18 ^{b)}	80,11	102,64	131,27	97,94	91,30
03	149,57	100,22	79,32	106,26	115,61	99,26	88,07
04	161,71	99,35	79,31	100,29	116,83	98,96	80,11
05	156,07	98,52	80,90	93,03	114,99	98,96	81,45
06	155,04	103,87 ^{d)}	80,90	93,03	113,10	98,96	80,49
07	145,27	98,52	80,05	93,93	112,14	98,96	96,60
08	138,93	78,54 ^{e)}	80,05	93,93	111,21	98,96	96,60
09	132,73	42,88	80,05	93,93	106,58	103,12	96,60
10	120,75	41,27	81,43 ^{d)}	93,93	103,86	103,12	96,60
11	120,75	37,94	75,04	93,93	100,26	16,61 ^{d)}	60,48
12	120,75	28,27	70,69	93,93	94,96	13,51	60,48
13	120,75	28,27	65,03	93,93	94,96	13,17 ^{f)}	24,25 ^{f)}
14	120,75	23,23	65,03	93,93	83,20	8,25	7,07
15	120,75	24,50	65,03	93,93	14,14 ^{f)}	3,77	11,95
16	26,64 ^{f)}	4,71 ^{f)}	26,51 ^{f)}	38,94 ^{f)}	9,19	< 1 ^{h)}	< 1 ^{h)}
17	24,35	4,71	20,42	15,71	8,25	< 1	< 1
18	24,35	3,28	19,64	15,71	< 1 ^{h)}	< 1	< 1
19	18,85	< 1 ^{h)}	10,81	11,34	< 1	< 1	< 1
20	17,77	< 1	8,80	11,34	< 1	< 1	< 1
21	13,20	< 1	< 1 ^{h)}	9,43	< 1	< 1	< 1

	Wundflächen in mm ²						
Tag p.op.	C 08	C 09	C 10	C 11	C 12	C 13	C 14
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	110,94	176,72	140,43	148,79	119,46	102,10	113,47
02	96,49	176,72	123,56	148,94	129,59	95,82	105,05
03	88,12	149,07 ^b	121,59	150,33	127,63	91,89	104,07
04	89,72 ^b	150,33	116,63	150,80	128,55 ^b	91,33 ^b	98,52
05	88,84	151,46	114,72	143,49	129,53	92,13	103,87
06	89,85	149,45	118,75	132,10	126,55	89,54	102,07
07	91,48	148,39	118,75	121,58 ^b	126,55	84,82 ^d	95,90 ^d
08	89,85	142,75	116,63	121,58	126,55	85,67	92,44
09	89,89	137,55	114,51	115,38	126,55	80,82	73,77
10	89,06	130,42	125,27 ^g	107,13	116,62	76,98	65,66
11	89,06	130,42	125,27	107,13	116,62	76,98	65,66
12	87,40	130,42	37,70 ^f	107,13	116,62	40,71 ^f	52,23 ^f
13	87,40	17,28 ^f	35,37	107,13	116,62	17,91	39,82
14	25,87 ^f	17,28	30,54	35,81 ^f	116,62	17,31	18,38
15	25,81	23,63	27,49	28,27	28,70 ^f	16,54	16,59
16	23,56	19,64	27,52	26,64	28,70	14,33	16,59
17	22,15	18,38	24,82	19,35	19,64 ^g	9,85	16,82
18	13,20	18,38	22,62	14,58	15,71	6,28	9,43
19	< 1 ^h	18,32	18,66	14,58	15,32	< 1 ^h	7,92
20	< 1	16,96	4,49	12,66	12,98	< 1	7,92
21	< 1	< 1 ^h	< 1 ^h	< 1 ^h	12,98	< 1	6,83

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	C 15	C 16	C 17	C 18	C 19	C 20	C 21
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	137,16	166,91	122,68	115,45	124,45	124,38	131,27
02	132,24	157,58	105,17	106,03	101,43	125,35	134,28
03	134,77	156,39	99,90	101,08	103,86	105,17	130,31
04	133,83	149,95	100,09	98,28	95,46	101,79	122,65
05	134,95	144,63	100,85	91,48	103,67	102,73	112,60
06	133,83	141,22	86,71	90,48 ^{c)}	102,73	101,79	112,71
07	133,83	141,22	83,10 ^{c)}	88,99	104,77 ^{d)}	103,67	110,94
08	133,83	141,22	79,88	83,25	103,74	103,67	110,94
09	133,83	50,23 ^{f)}	68,61	74,61	103,55	103,67	109,58
10	133,83	43,43	61,03	70,50	93,46	103,67	109,58
11	36,72 ^{f)}	30,89	61,03	37,39 ^{f)}	93,46	103,67	109,58
12	33,25	27,33	52,31	28,27	93,46	82,47 ^{f)}	109,58
13	28,98	27,33	52,31	19,23	16,62 ^{f)}	42,73	37,61 ^{f)}
14	28,98	27,33	52,31	12,57	15,83	30,67	32,52
15	28,98	27,33	20,03 ^{f)}	12,57	15,90	30,67	30,12
16	28,98	27,33	12,25	< 1 ^{h)}	14,52	24,50	22,03
17	24,47	24,74	7,07	< 1	12,57	24,10	18,79
18	16,34	24,74	5,18	< 1	12,72	24,03	18,38
19	13,03	22,62	4,71	< 1	12,72	20,81	12,32
20	12,41	22,62	4,71	< 1	9,98	18,38	< 1 ^{h)}
21	6,36	10,60	4,40	< 1	9,98	17,48	< 1

	Wundflächen in mm ²				Ø Fläche C (n=25)	
Tage p.o.p.	C 22	C 23	C 24	C 25		C _{n=25}
00	176,72	176,72	176,72	176,72		176,72
01	144,20	151,11	152,13	159,48		128,58
02	144,04	142,86	145,87	139,74		122,88
03	155,04 ^g	145,14	141,22	119,74		118,55
04	137,89	123,90	141,22	111,22		115,15
05	133,75	123,47	134,15	113,10		113,73
06	133,74	132,54 ^g	132,10	113,10		112,59
07	134,77	118,04 ^g	132,10	53,88 ^f		108,73
08	134,77	115,95	138,43 ^d	50,54 ^g		106,80
09	134,77	112,31	126,29	48,21		98,40
10	134,77	110,58	126,29	47,43		95,47
11	127,42	100,85	123,47	23,37		82,56
12	127,42	46,44 ^f	65,97 ^f	23,69		69,80
13	127,42	41,85	48,23 ^g	13,53		52,71
14	50,66 ^f	33,54	40,95	12,57		40,05
15	39,09	32,44	38,49	12,57		31,56
16	35,68	26,31	28,27	7,41		19,71
17	28,94	25,64	28,27	< 1 ^h		16,09
18	15,71	25,24	28,27	< 1		13,51
19	14,14	18,47	21,24	< 1		10,49
20	< 1 ^h	16,16	20,83	< 1		8,24
21	< 1	13,20	20,83	< 1		5,45

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	D 01 ^{j)}	D 02 ^{j)}	D 03 ^{j)}	D 04	D 05	D 06	D 07
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	124,82	170,86	113,86	172,76	148,44	153,15	131,70
02	120,87	149,56	109,17	169,21	142,94	153,15	139,96
03	109,33	134,77	108,86	166,27	137,45	152,13	141,98 ^{e)}
04	103,71	124,68	105,32	142,94	135,48	154,47	153,94
05	99,35	120,76	105,50	157,24 ^{e)}	128,48	168,56 ^{e)}	154,57 ^{e)}
06	101,16	118,82	102,64	156,14	119,70	179,05	136,09
07	101,16	118,82	99,75	156,14	119,70	179,05	134,66
08	97,55	107,99	96,21	156,11	117,87	164,18	128,68
09	95,43	107,99	96,21	156,11	63,88 ^{f)}	164,18	122,52
10	63,62	107,99	96,21	153,74	45,08	161,73	114,49
11	48,40	107,99	96,21	153,74	31,81 ^{g)}	155,37	114,86
12	42,41	107,99	96,21	153,74	29,97	155,37	112,31
13	39,58	107,99	96,21	50,80 ^{h)}	16,65	155,37	112,31
14	27,96	107,99	61,26	85,41	15,08	70,69 ^{f)}	112,31
15	17,29	107,99	61,26	85,41	14,84	51,52	105,30
16	17,29	107,99	61,26	79,74	14,33	44,18	92,36 ^{f)}
17	12,25	107,99	61,26	79,74 ^{e)}	14,33	40,84	54,19
18	11,94	107,99	21,99 ^{f)}	79,74	11,00	39,16	44,64
19	11,94	42,41 ^{f)}	17,91	79,74	< 1 ^{h)}	32,40	44,19
20	11,94	27,05	9,74	100,53	< 1	20,26	38,17
21	9,74	21,68	8,80	100,53	< 1	17,91	27,52

	Wundflächen in mm ²						
Tage p. op.	D 08	D 09	D 10	D 11	D 12	D 13	D 14
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	170,43	143,73	119,77	123,54	153,74	135,72	188,69
02	132,66	132,73	124,66	135,48	139,96	134,66	176,72
03	122,69	134,71	122,71	131,00	152,84	133,42	170,87
04	115,93	126,91	111,06	112,60	149,54	133,52	156,02
05	112,06	113,54	129,59	111,10	148,44	127,66	149,57
06	106,50	114,35	116,63	103,91	148,44	128,67	148,05
07	103,74	114,06	113,10	101,08	139,96	129,67	148,05
08	100,09	24,74	108,93	101,08	139,96	129,67	141,37
09	92,13	22,89	109,96	97,00	140,90	127,24	128,41
10	93,03	12,83	109,96	97,00	140,90	127,24	124,99
11	93,03	11,33	109,96	95,50	140,90	127,89	127,63
12	93,03	9,11 ^{f)}	45,24 ^{f)}	47,78 ^{f)}	57,11 ^{f)}	127,89	127,63
13	45,63 ^{f)}	9,19	11,44	31,57	44,80 ^{g)}	54,19 ^{f)} _{g)}	96,13
14	34,09	9,62	11,81	23,69	29,40	32,99	96,13
15	21,60	9,62	8,85	23,69	29,38	28,27	60,44 ^{f)}
16	19,24	< 1 ^{h)}	8,85	19,64	30,63	24,50	43,39
17	17,56	< 1	5,88	18,38	25,76	17,39	38,29
18	16,54	< 1	< 1 ^{h)}	18,46	24,81	11,94	33,46
19	12,32	< 1	< 1	9,74	20,04	11,94	21,21
20	< 1 ^{h)}	< 1	< 1 ^{h)}	< 1 ^{h)}	14,14	8,04	18,38
21	< 1	< 1	< 1	< 1	7,07	< 1 ^{h)}	15,08

	Wundflächen in mm ²						
Tage p.op.	D 15	D 16	D 17	D 18	D 19	D 20	D 21
00	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72	176,72
01	150,09 ^g	148,44	159,15	156,22	164,93	170,43	158,34
02	143,07	143,96	160,58	150,42	157,04	133,74	151,11
03	145,14	145,14	160,54	144,63	158,26	131,71	151,11
04	122,37	145,14	160,61	131,95	158,37	132,54	149,07
05	155,20 ^g	139,96	157,16	142,94 ^g	153,94	127,63	140,64
06	149,95	139,96	157,16	143,14	142,94 ^g	125,59	139,96
07	151,11	137,84	148,77	129,67	117,86	120,26	139,96
08	145,90	132,73	148,77	77,75	94,17	118,44	136,78
09	145,90	122,72	142,94	76,89	95,03	117,81	136,78
10	139,41	119,79	131,60	80,90	105,40	111,29	128,18
11	116,99	70,68 ^f	125,11	72,76	81,71	107,99	122,52
12	116,99	55,42	51,68 ^f	69,27	81,33	107,99	122,52
13	34,35 ^f	51,50	44,61	69,27	77,88	96,60	122,52
14	21,16	43,59	39,02	43,98 ^f	67,15	96,60	122,52
15	18,85	43,00	39,02	37,11	63,62	56,55	64,40 ^f
16	16,97	43,00	38,88	37,11	41,23 ^f	54,76	55,76
17	15,55	43,00	36,80	33,92	35,26	47,71	46,84
18	10,84	37,94	35,34	32,04	28,04	39,71	46,73
19	8,25	36,84	30,24	25,39	27,49	32,99	38,00
20	< 1 ^h	32,99	26,44	24,03	26,39	24,03	34,35
21	< 1	20,42	18,85	9,43	12,82	20,42	27,49

	Wundflächen in mm ²				Ø Fläche D (n=25)		
Tage p.op.	D 22	D 23	D 24	D 25		D _{n=25}	
00	176,72	176,72	176,72	176,72		176,72	
01	157,73	151,75	150,61	149,56		150,74	
02	154,17	149,50	145,14	147,34		143,91	
03	150,80	143,07	144,04	142,03		141,42	
04	149,95	138,73	133,42	137,73		135,44	
05	145,77	134,66	127,63	134,66		135,46	
06	135,66	134,66	125,59	133,66		132,34	
07	135,66	129,59	113,71	129,59		128,52	
08	142,94	127,52	88,75	124,49		118,11	
09	142,94	125,35	79,33	122,52		113,32	
10	131,95	126,29	73,83	122,52		108,80	
11	131,95	122,52	67,10 ^{f)}	119,70		102,13	
12	117,69	95,03	64,76 ^{g)}	98,51		87,48	
13	117,69	78,51 ^{f)} g)	64,09	81,64 ^{f)}		68,42	
14	117,69	63,62	46,28	66,45		57,86	
15	117,69	56,55	37,11	59,90		48,77	
16	74,42 ^{f)}	47,71	35,34	48,35		42,31	
17	69,90	37,27	33,46	38,36		37,31	
18	58,53	33,54	30,98	34,09		32,44	
19	48,38	31,10	23,96	27,33		25,45	
20	39,59	28,27	21,21	23,56		21,35	
21	19,64	18,83	16,10	19,24		15,88	

DANKSAGUNG

All denen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle danken:

Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten

Herrn Prof. Dr. J. Kösters für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung; vor allem Herrn Dr. F. Grimm für seinen unermüdlichen Einsatz, seine hervorragende Betreuung und Geduld; sowie allen anderen Angehörigen des Instituts für ihre Hilfe und für die gute Arbeitsatmosphäre.

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie

Herrn Direktor Prof. Dr. G. Blümel für die Möglichkeit der Zusammenarbeit beider Institute; Herrn Dr. A. Stemberger für seine fachliche Beratung und Überlassung der verwendeten Kollagenfaszien; ganz besonderes gilt mein Dank Frau Dr. K. Geißdörfer für die Anfertigung der histologischen Präparate und die fachliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Horst Ernst Hufnagel

8540 Schwabach 7

Ob. Pfaffensteigstr. 31

03.08.59

geboren als Sohn des Maurermeisters
Reinhold Hufnagel und seiner Ehefrau
Ursula Hufnagel, geb. Faaß in Schwabach

1965 - 1970

Volksschule Wolkersdorf

1970 - 1980

Adam-Kraft-Gymnasium Schwabach

Juni 1980

Abitur

Juli 1980 -

Wehrdienst in der Pionierkaserne auf

September 1981

der Schanz, Ingolstadt

November 1981 -

Studium der Tiermedizin an der Ludwig-

Juli 1986

Maximilians-Universität, München

Juni 1986

Eheschließung mit Gabriele Vogel

August 1986 -

Staatsexamen

Februar 1987

März 1987

Approbation als Tierarzt

ab März 1987

Anfertigung der Dissertation im
Institut für Geflügelkrankheiten in
Oberschleißheim und freier Mitarbeiter
in der Tierarztpraxis W. Laumer,
Schwabach.

